

De l'influence du régime libre et de la thérapeutique insulinienne dirigée, sur l'évolution du "Syndrome de Mauriac" dans le diabète infantile

(Travail de la Clinique Médicale Infantile - Professeur BERNHEIM)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 9 Juillet 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jacques LAMY

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 9 Octobre 1925, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Editeurs

42, quai Gailleton, 42

1954

DE L'INFLUENCE DU REGIME LIBRE ET DE LA THERA-
PEUTIQUE INSULINIENNE DIRIGEE SUR L'EVOLUTION DU
«SYNDROME DE MAURIAC» DANS LE DIABETE INFANTILE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

De l'influence du régime libre et de la thérapeutique insulinienne dirigée, sur l'évolution du "Syndrome de Mauriac" dans le diabète infantile

(Travail de la Clinique Médicale Infantile - Professeur BERNHEIM)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON.

et soutenue publiquement le 9 Juillet 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jacques LAMY

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 9 Octobre 1925, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Éditeurs

42, quai Gailleton, 42

—
1954

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire
Doyen.
Assesseur.

M. J. LEPINE.
M. HERMANN.
M. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART.
PIERY, CADE, PATEL, FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

PROFESSEURS

Clinique médicale A
Clinique médicale B
Clinique chirurgicale A
Clinique chirurgicale B
Clinique médicale infantile et hygiène du 1^{er} âge
Clinique ophtalmologique
Clinique d'oto-rhino-laryngologie
Clinique urologique
Clinique et prophylaxie de la tuberculose
Clinique dermatologique et syphiligraphique
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique gyriécologique
Clinique obstétricale
Clinique stomatologique
Histologie
Pharmacie et Pharmacologie
Botanique et Cryptogamie
Physiologie
Anatomie pathologique
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie

MM. FROMENT
P. RAVAUULT
SANTY.
WERTHEIMER.
BERNHEIM.
BONNET.
REBATTU.
CIBERT.
DUFOUT.
GATE.
DECHAUME.
SEDALLIAN.
GUILLEMINET.
POLLOSSON.
PIGEAUD.
DUCLOS.
NOEL
LEULIER.
NETIEN.
HERMANN.
MARTIN J.-F.
PONTIUS.
(détaché à Beyrouth)
MAZEL.
GARIN.
ROCHET.
CHAMBON.
JOSSERAND.
DELORE.
GABRIELLE.
CROIZAT.
ENSELME.
MALLET-GUY.
JOURDAN.
REVOL.
BOURRET.
LEVRAT.
SOHIER.
BERTRAND

Médecine du travail
Parasitologie et Pathologie exotique
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
Chimie organique et Toxicologie
Pathologie générale et expérimentale
Hydrologie thérapeutique et Climatologie
Anatomie
Pathologie interne
Chimie biologique et médicale
Pathologie chirurgicale
Biologie médicale
Pharmacie galénique
Médecine légale et Déontologie
Thérapeutique
Hygiène
Propédeutique chirurgicale



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique M. BANSILLON.

Pharmacie et Pharmacologie DREVON.

Chimie organique et Toxicologie BADINAND

MAÎTRES DE CONFERENCES — AGREGES

Physique biologique BERGER.
Parasitologie COUDERT.
Physiologie CHATONNET.
Physiologie CIER.

Parasitologie ROMAN.
Histologie TUSQUES
Chimie biologique R. CREYSEL
Bactériologie BERTOYE.

AGREGES EN EXERCICE

MM.
Pathologie médicale BRUN.
Pathologie médicale M. GIRARD.
Pathologie médicale P. GIRARD.
Pathologie médicale JEUNE.
Pathologie médicale VACHON.
Pathologie médicale GALY.
Pathologie médicale GONIN.
Pathologie chirurgicale BERARD.
Pathologie chirurgicale DARGENT.
Pathologie chirurgicale DESJACQUES.
Pathologie chirurgicale LABRY.
Pathologie chirurgicale MANSUY.
Pathologie chirurgicale TRILLAT.
Pathologie chirurgicale GUILLET.
Obstétrique BROCHIER.

MM.
Obstétrique MAGNIN
Obstétrique MATHIEU.
Anatomie pathologique .. GUICHARD
Orthopédie MARION.
Anatomie LATARJET
Neuro-chirurgie LECUIRE.
Oto-rhino-laryngologie ... MAYOUX.
Ophtalmologie PAUFIQUE
Urologie PERRIN.
Dermato-syphiligraphie .. THIERS.
Médecine légale et Médecine du Travail ROCHE.

CHARGES DES FONCTIONS D'AGREGE

Hygiène BENAZET.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. BERNHEIM ; Assesseurs : MM. CROIZAT
LEVRAT et JEUNE

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend point donner ni approbation, ni improbation.

A MES PARENTS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM

Après un semestre d'externat, nous avons eu le plaisir de retourner dans son service où il nous a accueilli avec bienveillance. Nous le remercions de nous avoir confié ce travail et lui exprimons notre reconnaissance et notre respectueux attachement.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROIZAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVRAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEUNE

Nous les remercions d'avoir accepté de juger notre thèse et les prions de trouver ici le témoignage de notre gratitude.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

Externat provisoire

MONSIEUR LE PROFESSEUR WERTHEIMER

Externat

MONSIEUR LE DOCTEUR GIRAUD

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DESJACQUES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LABRY

MONSIEUR LE DOCTEUR GAUCHERAND

MONSIEUR LE DOCTEUR PLAUCHU

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRANÇOIS

Nous tenons à le remercier de son aide pour
la rédaction de ce travail et l'assurons de notre
reconnaissance.

A NOS CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT :

MM. LES DRS FRANÇOIS, MIKAELIAN, NOEL, DUJOL

INTRODUCTION

Avant l'utilisation de l'insuline, le diabète infantile était une maladie extrêmement grave et redoutable, puisque son évolution se faisait de façon inexorable vers la mort en quelques mois ou quelques années au maximum : Tandis que progressaient l'amaigrissement et la déshydratation, que s'arrêtait la croissance, les poussées d'acidocétose amenaient inévitablement le petit malade au coma acidotique, terminaison habituelle de la maladie.

Tel était donc le triste sort des enfants diabétiques il y a un peu plus de 30 ans. C'est en effet en 1922 que Banting et Best isolaient l'insuline et cette découverte permet de vivre aujourd'hui à des milliers de jeunes diabétiques voués autrefois à une mort certaine dans des délais très courts.

Ainsi, l'évolution du diabète infantile fut-elle transformée de manière absolument complète, mais de ce fait, elle présenta de nombreuses complications qui n'avaient jusqu'alors pas eu le temps d'apparaître. A côté du coma diabétique toujours possible et du coma hypoglycémique, à côté des infections qui favorisent l'acidose, des lésions dégénératives vasculaires, oculaires, rénales, on constate fréquemment et à des degrés divers chez le jeune diabétique une hépatomégalie, le plus souvent isolée mais qui, dans certains cas, s'accompagne d'obésité et de signes d'infantilisme, réalisant ce que l'on a appelé le syndrome de Mauriac.

Ces complications, inhérentes au diabète sont dans la majorité des cas favorisées et peut être même causées, par une mauvaise adaptation des doses d'insuline, insuffisantes ou au contraire trop élevées, et surtout par une mauvaise équilibration du régime, comme le prouvent les résultats du régime libre dans le traitement du diabète infantile.

Il est en effet un point capital qui semble avoir été bien souvent oublié dans les divers régimes imposés à ces enfants :

le diabète de l'enfant évolue sur un organisme en voie de croissance, auquel il est nécessaire de fournir quotidiennement une ration calorique suffisante pour que la croissance et le développement s'effectuent comme chez un enfant bien portant du même âge. Cette ration doit maintenir un équilibre physiologique normal entre les quantités d'hydrates de carbone, de protides et de lipides ingérés, pour éviter les troubles du métabolisme de ces éléments, cause de dénutrition d'une part, de surcharge de l'organisme en l'un ou l'autre d'entre eux, d'autre part.

Nous pensons en particulier qu'un déséquilibre alimentaire est à la base du syndrome de Mauriac dont l'isolement en tant qu'entité et forme spéciale du diabète infantile nous paraît discutable. C'est ce que nous nous proposons de démontrer à l'aide des observations que nous avons recueillies à la Clinique médicale infantile.

CHAPITRE PREMIER

DESCRIPTION DU SYNDROME DE MAURIAC

En 1930, Pierre Mauriac publia l'observation d'une enfant qui, vue pour la première fois en 1924 alors âgée de 4 ans, était atteinte de diabète grave insulino-instable et chez laquelle à partir de 1929 :

- la croissance s'arrête ;
- une hépatomégalie considérable s'installe, le foie descendant jusqu'à la crête iliaque, avec circulation collatérale ;
- le faciès devient bouffi, en pleine lune, le cou gros et engoncé, avec infiltration adipeuse des épaules et du ventre.

A cette occasion il décrit un syndrome, appelé depuis lors « Syndrome de Pierre Mauriac », survenant chez des enfants atteints de diabète grave et instable et dont les signes caractéristiques sont :

- l'hépatomégalie ;
- l'arrêt de la croissance ;
- une obésité portant sur la partie supérieure du corps.

A la suite de cette observation de nombreux autres cas furent rapportés par différents auteurs à l'appui desquels Mauriac dressa le tableau clinique définitif de son syndrome.

Il s'agit d'enfants diabétiques depuis plus ou moins longtemps, donc de diabétiques connus et traités, chez lesquels des mois ou des années après le début de leur maladie on voit apparaître des troubles nouveaux qui attirent l'attention parfois des parents, tout au moins du médecin.

On observe un ballonnement anormal du ventre qui est gros, avec ou sans circulation collatérale. A l'examen, le foie est très gros, débordant les fausses côtes de plusieurs centimètres, pou-

vant descendre jusqu'à la crête iliaque ou jusqu'au pubis, il est lisse et complètement indolore à la palpation. Par ailleurs il n'y a pas d'ascite et la rate n'est pas augmentée de volume.

A ces signes abdominaux s'ajoutent un arrêt brusque de la croissance chez un enfant qui se développait normalement malgré son diabète, et un retard de la puberté réalisant un tableau de nanisme avec infantilisme : absence de développement des organes génitaux externes, absence de développement de la pilosité pubienne et axillaire, absence de règles chez la fille. Mais il n'y a pas de retard intellectuel, l'enfant conservant à peu près le psychisme de son âge réel.

Enfin il existe un trouble de la répartition des graisses de couverture, avec une obésité de la partie supérieure du corps donnant à l'enfant un aspect engoncé et poupin avec face en pleine lune.

Des modifications humorales accompagnent les signes cliniques :

- Elévation de la lipémie,
- Elévation du taux de cholestérol dans le sang,
- Pas de signes d'insuffisance hépatique.

L'examen du foie à l'autopsie ou par Ponction-Biopsie le montre gorgé de glycogène ou de graisse, souvent de ces deux métabolites. L'hépatomégalie est donc une hépatomégalie de surcharge.

Deux notions sur lesquelles insiste Mauriac, lui paraissent très importantes :

La première est l'instabilité du diabète de ces petits malades : ce sont toujours des diabètes difficiles à régler, insulino-instables, passant du précoma ou du coma acidotique aux accidents hypoglycémiques de la piqûre d'insuline. « Le syndrome ne se rencontre jamais au cours du diabète facilement équilibré par le traitement ». Et de fait, nous retrouverons dans nos observations la fréquence de ces accidents.

La seconde notion importante est que l'hépatomégalie qui est le symptôme majeur, diminue ou s'accroît suivant les périodes, parfois même d'un jour à l'autre : véritable foie accordéon. Cela est dû à ce que l'on a affaire à un foie de surcharge et non à une dégénérescence graisseuse du foie, d'où, comme nous le verrons, la possibilité de retour à un volume normal par un traitement convenable.

Depuis la première observation rapportée par Pierre Mauriac en 1930, de nombreux autres cas ont été publiés et à l'occasion de chaque publication leurs auteurs ont donné leurs idées sur ce syndrome ; à part les discussions pathogéniques qui chaque fois ont soulevé diverses hypothèses sans jamais résoudre le problème et que nous étudierons plus loin, on y trouve des éléments complétant la description de Mauriac.

Considéré d'abord comme une rareté le syndrome de Mauriac apparaît dans les années suivantes comme beaucoup moins exceptionnel, et, en 1949, à l'occasion de 2 cas personnels, Houet de Liège peut faire état de 37 observations recueillies tant en France que dans les pays étrangers. En France ce sont les cas de Nobécourt, Laroche et Ducas, de Sendrail et Bazex, de Ferly, de Boucomont et Serre, de Hanns, de Chaptal. Les autres cas observés successivement par Soderling en 1932, Stetson et Ohler en 1937, Askanazy et Mentha en 1938, Sundal en 1939, Werner en 1941, Fanconi en 1945, Freudenberg en 1947, Engels en 1947, Kaiser en 1947, Houet en 1947, l'ont été respectivement en Belgique, en Suisse, en Allemagne, en Espagne, aux Etats-Unis et surtout dans les pays scandinaves.

En 1950, Uhry, Ducas et Zambrowski rapportent quatre cas personnels et à cette occasion donnent d'intéressantes précisions sur le syndrome ainsi isolé par Mauriac en 1930, qu'ils considèrent comme « pas inédit » et rapprochent :

- des hépatomégalies communes du diabète infantile bien connues par les travaux déjà anciens de Umber, Adlesberg et Porges ;
- des deux observations presque contemporaines de Mouriquand et Charleux en 1931 concernant des enfants diabétiques avec gros foie, circulation collatérale et ascite, dont l'évolution fut fatale.

Ils soulignent ensuite quelques caractères particuliers de ce diabète.

Le diabète débute chez ces enfants presque toujours à un âge assez précoce, en tout cas assez éloignés de la puberté, beaucoup plus souvent avant 6 ans qu'après.

Ce diabète est toujours très difficile à équilibrer ; c'est un point sur lequel insiste Mauriac et que nous retrouvons dans nos observations. En effet, sans raison apparente, avec des quan-

tités d'insuline constantes, ces malades présentent des dénivellations extrêmement importantes de leur glycémie objectivées par des dosages effectués à différents moments de la journée et de la nuit et par la fréquence des accidents d'acidose ou d'hypoglycémie. Cela est peut être la cause des régimes trop sévères imposés à ces enfants et qui comme nous le verrons, loin de les améliorer les aggravent au contraire après avoir été responsables de l'apparition du syndrome.

L'hépatomégalie qui apparaît au bout de quelques années d'évolution est habituellement isolée, sans splénomégalie, sans hypertension portale, selon la description initiale de Mauriac. Cependant une observation de Boulin, Mallet et Nepveux, ainsi qu'une observation de Jaccottet, relatent la constatation d'une ascite ; ce symptôme est en fait tout à fait exceptionnel. D'autres observations mentionnent l'existence d'une grosse rate, pour Houet il ne s'agirait pas de syndrome de Mauriac.

A propos des troubles de la croissance, Uhry, Ducas et Zambrowski font deux remarques intéressantes : d'une part le nanisme qui en résulte resté bien proportionné et ne présente aucune dysharmonie : le retard du développement somatique porte sur tous les segments et le volume de la tête est en rapport avec le développement des membres. Par ailleurs, si dans certains cas les radiographies osseuses montrent un retard d'apparition des points d'ossification et de soudure des cartilages de conjugaison, dans d'autres cas elles ne montrent que des os minces et petits mais d'ossification normale. Parfois existe une ostéoporose.

D'autre part l'abaissement du taux de 17 cétostéroïdes met en évidence la non maturité des gonades cause de l'absence du développement sexuel.

Quant aux troubles de la surcharge graisseuse, le plus souvent localisés au niveau de l'abdomen, ils détermineraient pour Mauriac l'aspect poupin, en pleine lune, du visage. Pour d'autres, plus caractéristique serait la coloration particulière des joues, rouge violacé, dûe au développement des varicosités, véritables télangiectasies, et qui selon eux, fait soupçonner par sa simple constatation l'existence du syndrome.

Plus récemment Giraud, Bernard et Maestraggi publient deux observations de syndrome de Mauriac à propos desquelles ils rappellent les caractères cliniques et biologiques tels qu'ils ont été précisés depuis Mauriac par les différents auteurs.

Enfin tout dernièrement Guest aux U.S.A. écrit que le syndrome complet se rencontre rarement et cite l'article récent de Darnaud, Ferret, Denard et Moreau de Toulouse sur les formes frustes du syndrome de Mauriac. Ayant observé quatre malades atteints de syndrome de Mauriac typique, ils pensent que ce syndrome n'est que l'aboutissant tardif d'un diabète infantile mal traité, et qu'il comporte des formes frustes dont ils rapportent 9 observations.

Cette idée est très juste : *le syndrome de Mauriac ne serait que l'aboutissant tardif d'un diabète infantile mal traité*. On la trouve déjà exprimée par Julien Marie et Maurice Gueniot qui se demandent si le syndrome de Mauriac représente une affection spéciale ou plus simplement une aggravation des troubles divers du métabolisme général que l'on observe chez les enfants porteurs de diabète grave que le traitement n'équilibre pas de façon satisfaisante.

Ainsi l'individualité du syndrome de Mauriac, qui jusqu'alors était affirmée par les différents cas publiés, paraît aujourd'hui illusoire ; le syndrome ne représente pas une entité morbide au même titre que les autres complications du diabète ; il ne fait que grouper des symptômes que l'on rencontre chez nombre d'enfants diabétiques qui ne sont pas étiquetés « Mauriac ». Ces symptômes, gros foie, retard de croissance et obésité, peuvent se voir :

- soit isolément ;
- soit associés de manières fort diverses ;
par exemple gros foie et obésité, gros foie et retard de croissance, l'un ou l'autre pouvant être au premier plan alors que l'autre est très discret ;
- au maximum on les trouve tous ensemble, et c'est ce que l'on appelle le soi-disant syndrome de Mauriac.

De sorte que toutes les théories pathogéniques qui se sont efforcées d'expliquer le syndrome de Mauriac, sans jamais y arriver de façon absolument satisfaisante, n'ont plus qu'un intérêt spéculatif.

Ayant déterminé les limites de ce syndrome, nous envisageons maintenant successivement :

- les éléments constitutifs du syndrome pris séparément en les étudiant non plus dans le cadre du syndrome de Mauriac, mais dans celui du diabète : l'hépatomégalie surtout, que tout le monde reconnaît comme l'élément essentiel du syndrome ; les troubles de la croissance et l'obésité secondairement ;
- les différentes théories pathogéniques émises ;
- comment il faut interpréter actuellement le syndrome de Mauriac à l'aide de nos observations relatant l'évolution de ces troubles depuis l'avènement du régime libre dans le traitement du diabète infantile.

CHAPITRE II

L'HEPATOMEGALIE DANS LE DIABETE INFANTILE

L'augmentation de volume du foie chez l'enfant diabétique a toujours représenté un symptôme dont la constatation est loin d'être rare.

La connaissance des surcharges hépatiques dans le diabète est en effet assez ancienne :

En 1848, Mead note l'infiltration grasse du foie chez les diabétiques ;

En 1884, Pepper estime communes dans le diabète l'intumescence du foie et l'accumulation des graisses ;

En 1906, Naunyn fait la même remarque ;

En 1914, Umber dit que le foie des diabétiques est habituellement gros et surchargé de graisse ;

En 1926, Adlesberg et Porges considèrent eux aussi l'hépatomégalie comme banale chez le diabétique et Priesel et Wagner rendent le stockage lipidique responsable de cette hypertrophie ;

En 1932, Priscilla White constate une surcharge graisseuse lors de l'examen anatomique de 7 enfants diabétiques.

Cependant ces études ne furent longtemps qu'anatomiques et le gros foie n'était signalé que dans les protocoles d'autopsie ; on sait quelle était la rapidité de l'évolution extrêmement grave et en général fatale du diabète chez l'enfant. L'avènement de l'insuline permit l'isolement clinique de ces hépatomégalies et leur constatation du vivant des malades. Umber, Eder et Gray, Grayzel et Radwin, Stetson et Ohler ont publié de nombreuses observations faisant état de ce symptôme.

Hanssen, à Copenhague, note l'existence d'un gros foie 12 fois parmi 44 diabétiques âgés de moins de 20 ans, alors que parmi les 231 diabétiques adultes hospitalisés pendant la même période il ne la note qu'une seule fois.

White et Marble, à la clinique de Joslin, rapportent 60 cas d'hépatomégalie parmi 1.077 enfants diabétiques en 1938. Quelques années plus tard, White reprenant les observations de 2.191 enfants diabétiques de 1898 à 1946 en enregistre 110.

Pour Duncan, l'hépatomégalie n'est pas rare chez les enfants diabétiques, dont le diabète n'a pas été correctement contrôlé.

Eisele la trouve dans 35 % de ces cas.

Boulin l'a observée 30 fois dans 304 cas de diabète infantile.

Nous la notons 19 fois sur 49 observations.

Toutes ces références confirment que l'hépatomégalie se rencontre avec une certaine fréquence et White et Marble estiment qu'elle est une des complications les plus importantes du diabète infantile sévère. Il s'agit en effet toujours d'un diabète sévère et instable où les accidents d'acido-cétose alternent volontiers avec ceux qu'entraîne l'hypoglycémie, accidents d'autant plus fréquents que ce diabète est en règle générale mal contrôlé avec une alimentation déséquilibrée et sans adaptation des injections d'insuline. Et c'est d'ailleurs bien souvent à l'occasion d'une complication de sa maladie : poussée d'acido-cétose, torpeur, infection intercurrente affectant l'état général que l'enfant est examiné.

L'hépatomégalie peut être un symptôme isolé. Augmenté de façon variable, parfois assez considérablement, le foie déborde ordinairement de plusieurs travers de doigt, le rebord costal, atteint l'ombilic ou même le dépasse, et on l'a vu souvent descendre dans le pelvis ; il n'est douloureux ni spontanément, ni à la palpation, sa consistance est ferme, sa surface lisse et son bord régulier.

D'autres fois, elle fait partie d'un tableau plus complexe. White et Marble signalent une splénomégalie dans 31 de leurs 60 cas publiés en 1938, mais il ne faut pas prendre pour une grosse rate le volumineux lobe gauche du foie. Des douleurs dans l'hypocondre droit ou l'épigastre, pouvant être très intenses et provoquer la consultation chirurgicale ou même l'intervention, surviennent dans 55 % des cas selon ces mêmes auteurs ; ils les attribuent à l'étranglement du foie dans sa capsule. Cette tension subite du parenchyme hépatique pourrait également expliquer l'ictère passager relevé par Grayzel et Radwin, par Stetson et Ohler et qui ne s'accompagne d'aucun trouble fonctionnel hépatique. Dans 50 % des observations

publiées Houet relève une discrète circulation veineuse pariétale sur l'abdomen, qui est généralement augmenté de volume donnant dans les cas extrêmes un aspect tout à fait caractéristique à l'enfant. Habituellement il n'y a aucun trouble de la circulation portale, et c'est l'avis de tous les auteurs ; cependant Jaccotet, puis Boulin ont chacun de leur côté constaté une fois une hépatomégalie accompagnée d'ascite. Cette ascite était peut-être la traduction clinique d'une cirrhose que l'on rencontre parfois chez le diabétique, comme l'objective l'étude de W.-E. Jaques de Boston qui chez 177 diabétiques autopsiés trouva une cirrhose portale avec une fréquence de 16,3 %. Dans d'autres cas l'hépatomégalie s'associe à des troubles du développement avec retard de la croissance somatique et sexuelle pouvant réaliser au maximum un nanisme harmonieux ou un infantilisme véritable, ou à des troubles morphologiques avec perturbation de la répartition des graisses de couverture donnant un certain degré d'obésité, un aspect en pleine lune de la figure, alors qu'ailleurs au contraire les membres amaigris et le visage émacié contrastent avec la protusion abdominale. Enfin Boucomont et Serres ont vu une hypertrophie parotidienne et rappellent l'action hypoglycémiante de la parotide et la découvre par Best d'insuline dans ces glandes.

Par conséquent l'hépatomégalie souvent rencontrée au cours du diabète infantile peut être :

— soit isolée ;

— soit associée à d'autres signes les plus divers : grosse rate, douleurs abdominales, ictère, circulation veineuse pariétale, ascite, hypertrophie parotidienne, retard de croissance, troubles de la répartition des graisses de couverture. Le Syndrome isolé par Mauriac ne fait que concrétiser l'une de ces associations, la plus typique au point de vue clinique il est vrai : hépatomégalie, retard somatique et sexuel, anomalies de la distribution des lipides.

*
**

Chez de tels enfants diabétiques présentant un gros foie, quelles réponses fournit le laboratoire aux différentes épreuves biologiques que l'on a coutume de pratiquer dans le diabète ?

Nous groupons ces épreuves sous trois rubriques :

- les dosages de la série proprement diabétique : glycémie, glycosurie, acétonurie, hyperglycémie provoquée ;
- les tests plus spécifiquement hépatiques : lipémie, cholestérolémie, tests de la valeur fonctionnelle du foie ;
- l'étude anatomopathologique par la Ponction-Biopsie hépatique.

I. — *Les dosages de la série proprement diabétique* relèvent en général les stigmates d'un diabète sévère :

— La glycémie est très élevée, entre 3 et 4 grammes 0/00, souvent davantage autour de 5 grammes et nous la trouvons même quelquefois au-dessus de 6 grammes. Elle est très instable, avec de grandes variations d'un examen à l'autre et même durant le nyctémère ; elle atteint souvent un sommet matutinal ; l'une de nos observations le montre de manière frappante chez une enfant dont le diabète particulièrement instable l'amena plusieurs fois dans le service, au cours de l'un de ses séjours pour coma hypoglycémique sa glycémie observée à différentes heures de la journée après 8 jours de traitement donnait les chiffres suivants :

à 9 h. 30 (avant l'injection d'insuline) . . .	4 gr. 05
à 12 h.	0 gr. 65
à 17 h.	0 gr. 42
à 20 h.	1 gr. 75

— La glycosurie est importante ; nous la trouvons souvent au-dessus de 150 grammes par 24 heures, atteignant 300 grammes dans certains cas en dehors de tout coma ;

— Les corps cétoniques sont retrouvés dans les urines.

— Lorsque le régime ou l'insuline ont été mal appliqués, la réserve alcaline peut être effondrée.

— Uhry a observé dans les épreuves d'hyperglycémie provoquée l'existence de triangles d'hyperglycémie banaux.

— Les épreuves de sensibilité à l'insuline montrent à Houet l'existence d'une hyperglycémie primitive importante dans les minutes qui suivent l'injection intraveineuse d'insuline. Au contraire, Werner et Mauriac notent, dans les mêmes épreuves, des caractères qui traduisent une très grande sensibilité à l'insuline.

— La réponse à l'injection d'adrénaline est normale. Houet

signale que ses malades ont réagi à l'adrénaline par une hyperglycémie intense et prolongée et Werner note une élévation particulièrement marquée de la flèche d'hyperglycémie dans les épreuves à l'adrénaline.

— Enfin Van Greveld et Houet ont dosé le glycogène du sang et ont trouvé un taux normal de ce corps dont l'autolyse par fermentation se fait d'une façon régulière.

II. — *Les épreuves plus spécifiquement hépatiques* montrent d'une part que l'équilibre lipémique est toujours très troublé ; d'autre part que les épreuves fonctionnelles hépatiques sont normales.

a) Le dosage des éléments lipidiques dans le sang n'est pas systématiquement codifié dans les observations d'hépatomégalie. Cependant lorsque ce dosage a été pratiqué, il peut mettre en évidence une hyperlipidémie et une hypercholestérolémie, mais ce n'est pas constant. Rapportant des cas de Syndrome de Mauriac, Grayzel et Radwin dans trois observations ont une hyperlipidémie à 12 gr. 36, 10 gr. 44 et 10 gr. 58 ; Sendrail et Bazex trouvent chez une de leurs malades une lipémie à 18 gr. 90. Dans une de nos observations, la lipémie est à 24 grammes, mais nous la trouvons aussi plusieurs fois normale. Le cholestérol est tantôt augmenté avec des valeurs qui s'échelonnent entre 2 gr. 15 et 4 gr., tantôt normal. D'autres auteurs, notamment Morrisson, Bogan et Smith, ont pratiqué des dosages chez des diabétiques porteurs d'hépatomégalie isolée ; ils ont trouvé des hypercholestérinémies modérées avec augmentation du cholestérol estérifié. White et Marble notent aussi une hypercholestérinémie modérée avec légère diminution du cholestérol combiné.

Boulin, Uhry, Ducas et Eliachar, ont recherché le cholestérol chez 121 enfants diabétiques ; leurs résultats sont variables :

Dans 8 cas cholestérol total inférieur à 1 gr. 50.

Dans 25 cas cholestérol total entre 1 gr. 50 et 2 gr.

Dans 36 cas cholestérol total entre 2 gr et 2 gr 50.

Dans 23 cas cholestérol total entre 2 gr. 50 et 3 gr.

Dans 20 cas cholestérol total entre 3 gr. et 4 gr.

Dans 8 cas cholestérol total entre 4 gr. et 5 gr.

Dans 1 cas cholestérol total au-dessus de 6 gr. 35.

En fait nous retrouvons également des taux de cholestérol très variables mais plutôt au-dessus de 2 grammes qu'au-dessous.

Pour Boulin cette hypercholestérolémie du diabète infantile est un fait banal et bien connu, signalé par de nombreux auteurs ; elle n'est pas forcément liée aux perturbations hépatiques, mais peut être en rapport avec un trouble métabolique plus général.

b) Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont normales ; les plus couramment pratiquées jusqu'à maintenant sont la réaction de Hanger à la céphaline-cholestérol et la réaction de Mac Lagan au thymol ; elles sont négatives ou faiblement positives (compte tenu pour la seconde de la perturbation qu'apporte l'élévation de la lipidémie). Ces résultats sont en accord avec ceux de la Ponction Biopsie, comme nous le verrons : l'hépatomégalie est une hépatomégalie de surcharge ; la valeur fonctionnelle du foie est indemne. Chez une de nos malades cependant les épreuves de la fonction hépatique étaient altérées, or chez elle la P-B montrait une cirrhose discrète.

III. — *Couronnant les différents examens précédents, la Ponction-Biopsie du foie* apporte en fin de compte des renseignements du plus haut intérêt ; elle fournit in vivo la nature histopathologique de ces hépatomégalies chez les enfants diabétiques, que l'on ne connaissait avant elle que par les études nécropsiques.

Cazal et Mirouze examinant 50 biopsies hépatiques pratiquées chez des diabétiques et confrontant leurs résultats avec ceux de Krarup et Iversen, de Stetson et Ohler, de Joslin, de Beringer, de Heldes, de Sherlock et Walshe, de Justin-Besançon, Lamotte-Barillon et Barbier, classent les lésions histologiques du foie au cours du diabète en trois groupes principaux :

— Anomalies de la charge glycogénique : excès ou défaut global de glycogène, inégale répartition à prédominance nettement périlobulaire ou périportale alors qu'à l'état normal le glycogène est soit uniformément réparti dans le lobule hépatique, soit à prédominance centro-lobulaire.

— Anomalies nucléaires existant dans la plupart des états pathologiques du foie, telles que inégalité des noyaux, présence de cellules à deux ou trois noyaux, ou plus caractéristiques, comme la présence en grand nombre de noyaux vacuolaires.

— Stéatose, fréquente et facile à mettre en évidence, réversible tant que la cellule n'est pas morte. Elle peut être périlobulaire ou centrobulaire, chacune de ces deux formes pouvant

évoluer vers une stéatose diffuse si la surcharge lipidique est très intense. Plauchu et Lejeune ont rencontré cette stéatose 15 fois chez 21 malades.

Ces lésions ne correspondent pas à une insuffisance hépatique et la Ponction Biopsie confirme en cela les résultats des tests fonctionnels. Il s'agit d'une simple surcharge.

Il en est de même des hépatomégalias du diabète infantile : la Ponction Biopsie montre que ces gros foies sont gorgés de glycogène ou de graisse, parfois de ces deux métabolites : elle établit de manière indiscutable les relations entre le symptôme clinique et sa signification anatomique. Lamotte et Lamotte-Barillon étudiant les gros foies des diabétiques leur attribuent certaines particularités cliniques et tendances évolutives selon le type de la surcharge :

En cas de surcharge glycogénique, le foie est très volumineux, lisse ; la coupe est homogène, les cellules très augmentées de volume renferment en abondance des inclusions glycogéniques. Ce type d'hépatomégalie est peu fréquent ; il se voit presque exclusivement chez les sujets jeunes et parmi eux chez des enfants dont l'état général est satisfaisant. Le foie qui atteint progressivement un volume considérable reste stationnaire pendant des mois et des années : cette stabilité de l'hypertrophie étant invoquée comme un argument en faveur de la nature glycogénique de la surcharge. Avec l'amélioration du diabète, le gros foie régresse et peut disparaître totalement.

En cas de surcharge lipidique, le foie est en général d'un volume inférieur à ce qu'il est dans la surcharge glycogénique ; la coupe laisse sourdre de la graisse et l'examen histologique montre tantôt une surcharge massive homogène, tantôt une infiltration partielle dans certains lobules, avec un aspect spongieux des cellules dû à la présence de nombreuses vacuoles grasses. Ce second type d'hépatomégalie est assez commun ; il s'observe là encore avec prédilection dans le jeune âge et survient au cours de diabète mal équilibré, souvent soumis à un régime pauvre en hydrates de carbone. Ce gros foie serait de consistance moins ferme que le gros foie de surcharge glycogénique ; son évolution serait plus fugace. Selon Hanssen, cette hypertrophie disparaîtrait avec la correction du diabète par un régime équilibré et des doses suffisantes d'insuline. Ce dernier point est très important ; nous avons observé de nombreuses fois cette

régression avec un traitement convenable et cela constitue un de nos principaux arguments dans l'explication que nous donnons plus loin du syndrome de Mauriac. Mais à côté de ces surcharges lipidiques transitoires, à éclosion rapide et à évolution fugace, les plus fréquentes, l'on rencontre aussi des stéatoses plus fixes. Certaines paraissant irréductibles et associées à des lésions de dégénérescence peuvent se voir au cours de comas acidotiques ; d'autres posent le problème de la cirrhose au cours du diabète car il est possible de retrouver à l'examen histologique la juxtaposition d'une infiltration graisseuse et d'une cirrhose périlobulaire et Himsworth et Glynn établissent les relations qui unissent la fibrose hépatique diffuse et l'infiltration lipidique provoquée par les carences diététiques, discussion surtout doctrinale mais qui souligne une fois encore le rôle des fautes alimentaires dans la genèse de ces hépatomégalias.

Ainsi, glycogénoses et stéatoses représentent les deux grands groupes anatomiques des surcharges hépatiques dans le diabète de l'enfant, mais ne sont que des schémas, car leur intrication est possible et il n'est pas rare de trouver à côté l'un de l'autre glycogène et graisse.

Dans le cadre du Syndrome de Mauriac, Uhry, Ducas et Zambrowski envisagent ces hépatomégalias du diabète infantile d'après leur moment d'apparition dans la maladie ; leurs constatations rejoignent celles des auteurs précédents :

— certains gros foies sont d'apparition relativement précoce, ils surviennent chez des diabétiques qui ne suivent qu'imparfaitement les prescriptions diététiques ou qui sont soumis à des régimes trop riches en graisses ou trop pauvres en hydrates de carbone. L'hépatomégalie est généralement modérée et s'accompagne presque toujours d'un syndrome de surcharge graisseuse généralisée, alors que la coexistence avec une modification de la croissance est exceptionnelle ; l'évolution de telles formes est presque toujours transitoire et dépend d'un équilibre convenable entre l'alimentation et les doses d'insuline.

— D'autres sont au contraire d'apparition tardive et coexistent avec des troubles du développement (50 % des 64 cas observés par White, Marble, Bogan et Smith). L'hépatomégalie est plus importante et s'accompagne de modifications de l'aspect morphologique des malades. Les examens anatomiques révèlent différents types de surcharge :

- purement glycogénique ou à prédominance glycogénique
- lipidique
- mixte, à la fois glycogénique et grasseuse.

Mauriac qui admet la possibilité de cette coexistence l'explique par les rapports qui unissent les métabolismes respectifs des glucides et des lipides. Il admet que « la présence simultanée de graisse et de glycogène dans un même tissu ne paraît pas si paradoxale puisque l'une dérive de l'autre et que la prédominance intracellulaire de l'une ou de l'autre dépend du stade évolutif où est parvenu le métabolisme ».

*
**

Cette remarque nous amène tout naturellement à rappeler très brièvement les données essentielles du métabolisme des hydrates de carbone et du métabolisme des graisses, voulant insister sur un point qui intéresse plus particulièrement notre sujet : la phase hépatique de ces métabolismes dont les perturbations expliquent les surcharges sucrée et grasseuse caractéristiques des hépatomégalies diabétiques.

LE ROLE DU FOIE DANS LE METABOLISME GLUCIDIQUE

De leur lieu d'absorption au niveau de la barrière intestinale à leur lieu d'utilisation par les tissus périphériques, les hydrates de carbone sont transportés par le sang sous la forme de glucose, et l'on dose la glycémie ou concentration de glucose dans le sang circulant, indice fidèle du métabolisme hydrocarboné. Dépendant de facteurs éminemment variables tels que l'apport alimentaire des sucres et leur consommation par l'organisme, la glycémie n'en demeure pas moins une constante biologique dont le taux normal oscille autour de 1 gramme par litre.

Or le foie est le principal organe régulateur de ce niveau glycémique, et cela grâce à sa fonction glycogénique découverte par Claude Bernard. Les sucres absorbés par l'intestin arrivent au foie par la veine porte sous forme de glucose, de lévulose et de galactose ; ils y subissent diverses transformations :

- une faible quantité de glucose traverse directement le foie et, par la veine sus-hépatique, gagne la circulation générale ;

- une partie est oxydée sur place ;
- l'autre partie est fixée sous forme de glycogène : c'est la glycogénèse hépatique ;
- à partir de ce glycogène le foie libère du glucose dans le sang, selon les besoins : c'est la glycogénolyse ou glycosécrétion hépatique ;
- enfin si les glucides viennent à manquer, le foie peut fabriquer du glycogène à partir des lipides et des protides : c'est la néoglycogénèse hépatique.

Le foie représente ainsi l'organe central du métabolisme glucidique, essentiel au maintien d'une glycémie normale : en cas d'hypoglycémie il augmente sa production de glucose et le déverse dans le sang ; en cas d'hyperglycémie au contraire, il arrête sa production de glucose et peut en emmagasiner sous forme de glycogène. Dans les conditions physiologiques normales le foie arrive à contenir une proportions de glycogène très élevée, jusqu'à 10 % de son poids et plus.

Ce glycogène hépatique apparaît comme une substance d'entrepôt, comme un véritable « volant hydrocarboné » indispensable à la stabilité de la glycémie, bien différent du glycogène musculaire qui est un glycogène fonctionnel destiné à être utilisé sur place à des fins énergétiques. De cette manière la réaction glycogène $\rightleftharpoons$ glucose, est une réaction physiologiquement réversible qui, envisagée d'une façon très générale, comporte un sens catabolique suivant lequel, à l'appel de l'organisme, le glycogène se transforme en glucose, et un sens anabolique correspondant au passage à l'état de glycogène de l'excès de glucose, que celui-ci provienne d'un apport alimentaire ou d'un processus de néoglycogénèse aux dépens des protides ou des lipides ou encore de produits de dégradation des glucides tels qu'acide lactique ou acide pyruvique. Dans les deux sens, le mécanisme de la transformation est un phénomène de phosphorylation faisant intervenir trois diastases indispensables pour un métabolisme normal.

a) La formation du glycogène nécessite :

- une hexokinase, qui, avec l'acide phosphorique, transforme le glucose en glucose-6-phosphate ou ester de Robison ;
- une phospho-gluco-mutase, qui catalyse la transformation de l'ester de Robison en glucose-1-phosphate ou ester de Cori ;

— une phosphorylase enfin, qui se charge de la formation du glycogène par polymérisation du glucose-1-phosphate.

b) La transformation du glycogène en glucose nécessite inversement :

— une phosphorylase, qui catalyse l'action de l'acide phosphorique sur le glycogène aboutissant à l'ester de Cori ou glucose-1-phosphate ;

— une phospho-gluco-mutase, grâce à laquelle l'ester de Cori est transformé en glucose-6-phosphate ou ester de Robison ;

— une hexose-phosphatase hydrolyse enfin le glucose-6-phosphate en acide phosphorique libre, qui entre à nouveau dans le cycle de la réaction, et glucose.

Cette fonction régulatrice du foie dans le métabolisme des hydrates de carbone peut s'exercer d'une façon autonome comme l'ont montré les expériences de Soskin, Essex, Herrick et Mann ; elle est cependant étroitement soumise au contrôle endocrinien et nerveux.

Le foie est en effet directement sensible au taux glycémique de la veine porte : à l'hyperglycémie porte, le foie répond en stockant du glycogène qu'il restitue en glucose lorsqu'apparaît l'hypoglycémie portale. De plus, son intégrité anatomique et fonctionnelle est indispensable à cette fonction comme le prouvent les troubles hyper ou hypoglycémiques dûs à ses lésions. Henri Bénard insiste sur l'importance du niveau d'oxygénation de la cellule hépatique, par suite de la très grande sensibilité à l'oxygène, des phosphorylase et phosphoglucomutase hépatiques ; l'artère hépatique, par le renfort plus ou moins considérable de sang oxygéné qu'elle apporte au sang portal, ajuste à chaque instant, à sa valeur adéquate, le niveau d'oxygénation du foie que peuvent modifier des influences vaso-motrices.

Mais le contrôle endocrinien est étroit, chacune des glandes endocrines ayant une action sur la fonction glycogénique du foie :

- Le Pancréas par l'insuline : favorise le stockage du glucose dans le foie sous forme de glycogène
 - ralentit la glycosécrétion hépatique
 - permet l'oxydation in loco du glucose et favorise sa transformation en lipides et protides.

- L'ante-hypoppyse : favorise la néoglycogénèse surtout aux dépens des graisses
augmente la glycosécrétion hépatique.
- La corticosurrénale par les 11 oxystéroïdes : favorise la néoglycogénèse aux dépens des protides
inhibe la glycogénolyse et augmente le stockage du glycogène dans le foie.
- La médullosurrénale par l'adrénaline : augmente la glycogénolyse hépatique.
- La glande thyroïde : favorise la glycogénolyse
favorise la néoglycogénèse aux dépens des protides.
- Enfin l'hypothalamus qui exerce son action sur toutes ces endocrines pourrait peut-être avoir aussi une action directe sur le foie.

LE RÔLE DU FOIE DANS LE MÉTABOLISME LIPIDIQUE

Parallèlement à son rôle dans le métabolisme des hydrates de carbone, l'importance du foie dans le métabolisme des graisses est également capitale. Le foie est le siège d'une grande partie du métabolisme lipidique, mais il ne fonctionne pas comme réservoir de façon physiologique, comme c'est le cas pour les glucides ; Ralli, Rubin et Rinzler ont, en effet, montré que la teneur en lipides du foie normal n'est jamais supérieure à 8 grammes pour cent.

C'est au niveau du foie que vont se produire d'importantes transformations qui vont permettre l'utilisation des graisses. Celles-ci apportées par l'alimentation, après avoir traversé la paroi intestinale se trouvent sous forme de triglycérides et se dirigent vers le foie où vont s'effectuer :

- la désaturation et la dégradation des acides gras, aboutissant à la production de corps cétoniques ;

- la synthèse des phospholipides dont c'est le lieu de formation le plus important sinon le seul. Or les phospholipides comptent parmi les lipides les plus importants de l'organisme ; ils sont les constituants cellulaires essentiels de la plupart des tissus, en particulier du système nerveux, et ils représentent la forme

de transport majeure des lipides dans l'organisme. La formation des phospholipides est la condition *sine qua non* de l'utilisation des graisses par l'organisme, de sorte que tout trouble qui diminue cette synthèse s'accompagnera d'une surcharge graisseuse du foie.

- la transformation des glucides et des protides en lipides ;
- l'élimination par la bile d'une faible quantité de phospholipides et d'acides gras ;

- l'estérification du cholestérol. L'altération du rapport cholestérol estérifié-cholestérol total, témoigne d'un trouble de la fonction lipidique du foie.

La synthèse des phosphatides constitue donc la fonction primordiale que remplit le foie dans le métabolisme des lipides ; sans elle ce métabolisme ne peut s'effectuer correctement. Or certaines substances la favorisent : ce sont les facteurs lipotropes ; d'autres, au contraire, l'entravent : ce sont les facteurs antilipotropes.

Perlman et Chaikoff ont démontré que la synthèse des phosphatides par le foie est favorisée par l'ingestion de choline, de méthionine, d'inositol ou de bétaine. Ces substances n'augmentent pas la quantité totale des phospholipides mais les font se renouveler plus rapidement. Les mêmes auteurs ont également montré que l'augmentation de la synthèse des phosphatides dans le foie par ces substances, et l'action lipotropique des mêmes corps vis-à-vis de la stéatose, sont des phénomènes en relation très étroite ; ils ont prouvé de cette façon que la production de l'hépatostéatose est en rapport direct avec le rôle des phosphatides dans le transport des graisses. Par conséquent les substances lipotropes protègent le foie contre la stéatose et favorisent la mobilisation des lipides hépatiques.

Inversement, les facteurs antilipotropes amènent un ralentissement de la synthèse des phospholipides et ajoutés à un régime stéatogène, sont capables d'aggraver la stéatose, et peuvent neutraliser l'action préventive de la méthionine et de la choline. Ce sont la cystine, la cystéine, le cholestérol, la thiamine, la biotine.

Les glandes endocrines, là-aussi, interviennent :

Le Pancréas : par l'insuline qui commande la transformation des sucres en graisses

par l'hormone lipocaïc qui a une action lipotropique.

L'hypophyse : les extraits antéhypophysaires favorisent la surcharge grasseuse du foie.

La cortico-surrénale : les extraits cortico-surrénaux favorisent, eux aussi, expérimentalement, la surcharge grasseuse du foie.

De l'intervention de ces différentes actions résulte qu'il existe plusieurs façons de produire une stéatose hépatique. Chez l'animal en particulier, on peut le faire expérimentalement :

— par un apport excessif de corps gras d'origine alimentaire qui produit une infiltration grasseuse du foie ;

— par des injections répétées d'extraits hypophysaires, cortico-surrénaux ou d'insuline, qui provoquent une hépato-stéatose en favorisant l'accumulation des graisses et abaissant la lipémie ;

— ou encore en agissant au niveau de la phosphorylation hépatique, soit par des toxiques, poisons de la phosphorylation : phloridzine, acide arsénieux, tétrachlorure de carbone, chloroforme, phosphore ; soit de manière plus physiologique en carenant l'animal en substances lipotropes.

En somme on peut conclure que la stéatose hépatique est due à l'accumulation intra-hépatique des graisses qui, arrivant au foie, ne peuvent en partir par suite de la déficience de la phosphorylation. C'est une lésion essentiellement réversible, même lorsqu'elle est installée depuis longtemps et qu'elle est massive.

Dans sa thèse, Loisy donne une explication très logique de la stéatose hépatique dans l'intoxication alcoolique ; nous la rapportons car elle nous paraît adaptable en tous points à la stéatose hépatique dans le diabète : Deux facteurs concourent à la créer :

— un apport exagéré de graisses au foie, dû au fait que le régime de l'éthylique est hypocalorique ; l'organisme fait donc appel à ses réserves graisseuses, aliment énergétique par excellence, et les transporte vers le foie. Chez le diabétique s'ajoute l'apport excessif de graisses alimentaires.

— une impossibilité pour les mêmes graisses d'en partir, par suite de la carence en méthionine ou en choline nécessaires à la transformation de ces graisses en phospholipides assimilables.

Connaissant ainsi le rôle primordial du foie dans le métabolisme des Hydrates de Carbone et dans le métabolisme des graisses, et la possibilité de transformation de glucides en lipides et inversement, on conçoit aisément que cet organe puisse au cours du diabète, présenter une accumulation de graisse ou de glycogène ou des deux à la fois aboutissant aux gros foies de surcharge.

Mais les conceptions actuelles sur le diabète laissent à penser que la cause première de cette surcharge ne serait pas un vice dans le déroulement des métabolismes, mais bien plutôt un apport excessif de graisses qui ne pouvant être utilisées correctement du fait de leur surabondance se déposeront dans le foie sous forme d'acides gras ou sous forme de néoglycogène.

Jusqu'à ces dernières années l'on croyait en effet avec Minkowski, Joslin, Marcel Labbé que le diabète correspondait à la non utilisation du glucose par l'organisme privé d'insuline. Depuis plus d'une dizaine d'années Soskin et Lévine ont émis une conception entièrement différente, selon laquelle le trouble fondamental du diabète serait lié, non pas à une impossibilité ou à une insuffisance d'utilisation du glucose, mais à une difficulté de passage du glucose du milieu extracellulaire à l'intérieur de la cellule ; cette difficulté étant compensée par l'élévation de la concentration du glucose sanguin permettant en définitive le maintien d'un métabolisme cellulaire satisfaisant. En somme le métabolisme intracellulaire du glucose est identique chez le sujet normal et chez le sujet diabétique ; la seule différence est que, à concentration égale, l'entrée du glucose se fait plus difficilement dans la cellule du diabétique que dans la cellule du sujet normal. Mais grâce à une sécrétion plus active de glucose par le foie, l'organisme diabétique parvient à maintenir une concentration sanguine suffisante pour que, malgré le passage difficile du glucose dans la cellule, la pénétration reste finalement satisfaisante. Le rôle de l'insuline est alors de relever la vanne cellulaire trop abaissée et de permettre à basse concentration, une entrée adéquate de glucose dans la cellule (Lestrade).

Par conséquent :

— d'une part le métabolisme intracellulaire du glucose s'effectue de façon satisfaisante, aussi bien en ce qui concerne la quantité du glucose utilisée, le métabolisme des substances

intermédiaires (trioses phosphatés, acide pyruvique, cycle de Krebs...) que le métabolisme des lipides et des protides.

— d'autre part le foie qui doit maintenir une pression de glycémie élevée par une néoglycogénèse plus intense afin de permettre l'entrée du glucose dans la cellule, fournit un effort permanent qui finit à la longue par entraîner une usure prématurée.

Une alimentation déséquilibrée apportant trop de lipides et pas assez d'hydrates de carbone, une mauvaise adaptation des doses d'insuline, seront alors fort susceptibles d'amener une surcharge de ce foie surmené.

LA PLACE DE L'HEPATOMEGALIE DIABETIQUE DANS LES HEPATOMEGALIES DE SURCHARGE DE L'ENFANT

L'accumulation dans le foie de glycogène ou de lipides ou de ces deux métabolites à la fois n'est pas une caractéristique exclusive des gros foies au cours du diabète de l'enfant ; elle se rencontre dans diverses affections qui se groupent sous le nom de polycories hépatiques dont on distingue différents types :

La Polycorie hépatique glycogénique ou maladie glycogénique du foie de Van Creveld - Von Gierke. Le signe clinique majeur est l'hépatomégalie, parfois énorme, régulière, non douloureuse ; la rate est normale et il n'y a ni ascite, ni ictère, ni circulation collatérale. Cet enfant au ventre énorme est de petite taille, sa croissance est très ralentie ; les proportions sont en général harmonieuses mais une obésité frappe la partie supérieure du corps épaississant les joues, le menton, la région mammaire, les hanches, en respectant les membres et les fesses. La peau est fine et douce ; les masses musculaires sont molles et peu développées ; les os sont graciles, peu opaques ; les organes génitaux sont normaux ou quelquefois petits. L'intelligence est normale. Les examens de laboratoire mettent en évidence un trouble du métabolisme des hydrates de carbone :

— Hypoglycémie à jeun, signe capital ; 0 gr. 50 à 0 gr. 70 ; parfois très importante, 0 gr. 20, 0 gr. 30. Elle est habituellement bien tolérée.

— L'ingestion de glucose donne une hyperglycémie de durée plus longue que chez le sujet normal sans glycosurie. L'épreuve d'hyperglycémie à l'adrénaline ne donne qu'une augmentation très faible, parfois nulle, de la glycémie.

— Le dosage du glycogène sanguin montre des chiffres élevés.

— En outre il y a une hyperlipidémie à 10, 20 et même 30 gr. par litre,

une hypercholestérolémie,

une cétonurie, mais sans acidose, la réserve alcaline et l'équilibre chloré sont normaux.

— Le taux des autres éléments du sang sont normaux : protides, urée, bilirubine, équilibre phosphocalcique.

La Ponction Biopsie du foie révèle la surcharge cellulaire en glycogène. L'évolution de cette affection est chronique et en général favorable et régressive ; l'hépatomégalie persiste pendant plusieurs années, la croissance est lente, la puberté retardée et vers 16, 17 ans la puberté s'installe, l'enfant grandit, ses formes s'affinent et le foie diminue de volume en même temps que les anomalies humorales s'atténuent ; finalement la guérison semble pouvoir être complète : la taille devient normale et le foie n'est plus augmenté de volume. Quelquefois cependant l'allure de la maladie est sérieuse avec nanisme, arriération intellectuelle, ostéoporose, troubles viscéraux associés à l'hépatomégalie et des formes mortelles sont connues chez le nourrisson.

Le Syndrome de Parnas et Wagner ou maladie glycogénique du foie à forme prédiabétique n'est qu'une variante de la forme précédente, présentant, à un moment de l'évolution, quelques troubles de la série diabétique avec hyperglycémie considérable et prolongée après ingestion de glucose et glycosurie alimentaire.

La Polycorie hépatique lipidique ou stéatose hypertrophique du foie de Debré et Semelaigne. Le tableau est à peu près le même que dans les types précédents, avec peut être un degré moindre de l'hyperlipémie et de l'hypercholestérolémie et l'absence fréquente de cétonurie, mais ici la cellule hépatique est gorgée de graisse, simple surcharge lipidique sans dégénérescence cellulaire.

Le Syndrome de Mauriac entre-t-il dans le cadre de ces polycories ? Les similitudes morphologiques : gros foie, ventre proéminent, obésité, visage arrondi, grosses joues, petite taille ; les résultats anatomiques : glycogénose ou stéatose pures, ou surcharge mixte, inciteraient à répondre affirmativement. Cependant ce problème a suscité des opinions divergentes : les unes admettant la parenté entre la surcharge du diabète et les surcharges primitives des polycories ; les autres les considérant au contraire comme différentes.

Mury, Rosenbusch, Raiha, pensent que la surcharge hépatique est un trouble indépendant du diabète, dont la création dépend soit d'un dysfonctionnement des centres hypophysaires ou diencephaliques, soit des réactions provoquées par l'effort exagéré et chronique à l'insuline ; elle serait donc plus associée au diabète que sa conséquence. Il n'y aurait donc pas pour eux une démarcation absolue entre les glycogénoses du diabète et celles primitives des polycories. Pour Debré et Lelong les liens entre polycorie et diabète sont évidents ; on trouve les deux maladies dans la même famille ; les enfants polycoriques ont souvent des troubles et des réactions biologiques de la série diabétique. Ils interprètent le Syndrome de Mauriac comme la polycorie vraie du foie chez l'enfant diabétique.

Contre cette assimilation Lamotte et Lamotte-Barrillon rappellent que les premières se distingueraient des secondes :

— D'abord par leur type clinique : affection congénitale, souvent familiale ; gros foie s'extériorisant dès la première enfance alors que dans le diabète il apparaît habituellement après quelques années d'évolution de la maladie ; d'autre part si le type morphologique du syndrome décrit par Mauriac est assez proche de celui des polycories, l'hépatomégalie de surcharge au cours du diabète est bien souvent un symptôme isolé avec une morphologie de l'enfant tout à fait normale ;

— Ensuite par leur syndrome biologique :

absence d'élévation glycémique après injection d'adrénaline laquelle chez les diabétiques est au contraire suivie d'une hausse importante du sucre sanguin ;

absence d'une réponse d'hyperglycémie primitive passagère après l'injection intra-veineuse d'insuline qui se produit chez les diabétiques.

— Enfin par la nature chimique du glycogène hépatique et sanguin ; le glycogène ne disparaît pas des pièces anatomiques dans la glycogénose primitive, alors que le contraire advient dans le diabète ; et le glycogène sanguin est augmenté et fermente difficilement dans la glycogénose, il est au contraire normal dans le diabète où son autolyse est normale. Houet en conclut que tout se passe dans la glycogénose comme si l'on avait affaire à un glycogène d'un type spécial, beaucoup plus stable que le glycogène normal que l'on trouve chez l'enfant bien portant et, semble-t-il, dans les cas de syndrome de Mauriac.

*
**

Il semble donc que l'on doive se ranger à la conception de Uhry, reprenant lui-même les remarques de Houet, et qui écrit : « L'étude du métabolisme des hydrates de carbone laisse donc entrevoir de nombreuses différences chimiques entre ces deux maladies, et avoir constaté que le syndrome de Mauriac, le stéatohépatisme et la glycogénose ont de nombreux traits anatomiques communs ne nous permet pas d'établir l'identité de leur physiopathologie ».

CHAPITRE III

LES TROUBLES DE LA CROISSANCE DANS LE DIABETE INFANTILE

Dès le début des études sur le diabète infantile, l'attention a été attirée sur les perturbations importantes de l'état général qui accompagnent parfois le développement de la maladie et qui peuvent aboutir à un ralentissement de la croissance.

En Amérique, Joslin et White sur 2.191 enfants diabétiques retiennent 145 fois un retard de croissance et de développement, soit une proportion d'environ 7 %, dont 92 garçons et 53 filles, soit à peu près 2 garçons pour une fille. La plupart de ces enfants avaient commencé leur maladie avant l'âge de 5 ans et possédaient à ce moment un poids et une taille normaux ; en particulier 144 avaient une taille normale ou supérieure, un seul était plus petit. Ce retard de croissance et de développement se caractérisait par des proportions infantiles, une intelligence normale, souvent un abdomen protubérant et une hépatomégalie, un retard de développement sexuel, un retard de développement osseux. Les examens de laboratoires pratiqués dans quelques cas mettaient en évidence une élévation du Métabolisme de Base, une élévation des F.S.H. 18 fois sur 22, un abaissement des 17 Cétostéroïdes 8 fois sur 9, une diminution du Calcium 2 fois sur 11, une diminution du Phosphore 3 fois sur 17. Par ailleurs sur ces 145 enfants 92 présentaient véritablement ce pseudo-nanisme diabétique, soit environ 4 % du total des enfants diabétiques étudiés ; parmi les 53 autres, il existait des cas d'infantilisme transitoire, de petite taille constitutionnelle et de syphilis tertiaire. Tous étaient bien contrôlés en général.

Jackson et Kelly ont également assez bien étudié le diabète infantile en rapport avec la croissance et ils ont fait les constatations suivantes :

— Avant l'âge de 10 ans, les enfants avec un diabète bien équilibré ont toutes les chances d'avoir une croissance normale, tandis que les enfants avec un diabète médiocrement ou mal équilibré grandissent mal, mais chez l'enfant en retard de croissance, une amélioration du traitement peut accélérer à nouveau l'accroissement de la taille du petit malade. La notion d'un équilibre thérapeutique convenable prophylactique des troubles de la croissance est bien mis en évidence.

— Après l'âge de 10 ans, les résultats sont moins probants, mais ces auteurs trouvent là encore une croissance normale si le diabète est bien contrôlé, alors que tout en pouvant être normale elle a tendance à être retardée si le contrôle est mauvais.

Ils concluent en disant que la sévérité de la maladie est un facteur aggravant mais qu'elle n'a pas d'influence sur la croissance à condition que le diabète soit bien traité.

Ladd, Spencer, Boyd et Nelson, Boyd et Kontrow, Rabinovitch et Bazin, Morisson et Bogan, Beal, Greene January, Swanson dans les pays anglo-saxons se sont intéressés à cette question et Priesel et Wagner dans les pays germaniques y ont consacré de nombreux mémoires. En France Marcel Labbé et son école, Nobécourt et Ducas, l'ont également bien étudiée.

De l'ensemble de ces travaux se dégagent deux tendances opposées :

— *La plupart des auteurs, et surtout l'école américaine, considèrent que les troubles du développement sont la conséquence directe du diabète*, lequel intervient soit par les troubles métaboliques occasionnés, soit par les altérations ou les synergies glandulaires qui accompagnent le dysfonctionnement pancréatique. L'interférence des métabolismes glucidique, lipidique et protidique permet en effet de suspecter les effets nocifs du diabète non traité sur la croissance des jeunes enfants ; en particulier les besoins protéiques sont énormes à cet âge et l'amaigrissement rapide des diabétiques non traités montre combien l'équilibre protéique est nécessaire au maintien de l'intégrité des organes et des tissus, à plus forte raison chez l'enfant en croissance. D'autre part le diabète apparaît chez des enfants qui au moment du début, ou bien ont une taille normale, ou bien, loin d'être en retard, viennent au contraire de présenter une

accélération inusitée de leur croissance avec une taille au-dessus de celle de leur âge, l'apparition précoce des points d'ossification ou la soudure de leurs cartilages de conjugaison ; il semblerait donc qu'il y ait à cette époque un hyperfonctionnement hypophysaire aboutissant à l'hyperproduction simultanée d'hormones somatotrope et pancréatotrope, la première accélérant la croissance, la seconde surmenant le pancréas ferait apparaître le diabète. Par contre une fois installé, le diabète peut dans certains cas, au cours de son évolution, ralentir la croissance et suivant l'âge se trouvent réalisés soit une hypotrophie staturale simple ou un nanisme, soit un retard somatique associé à un retard sexuel et pubertaire.

— *Les auteurs allemands pensent au contraire que l'hypotrophie, accompagnant parfois le diabète, ne lui est pas toujours secondaire et peut être constatée dès le début.* En France, Nobécourt a décrit le diabète hypotrophique dont le phénomène caractéristique est la petitesse de la taille ; ces enfants ressemblent morphologiquement à des enfants plus jeunes de 2, 3 ans et plus ; la taille réduite correspond à celle de l'âge où sont apparus les premiers symptômes du diabète ou à un âge plus jeune encore ; le retard ou l'arrêt de croissance staturale précèdent souvent de 2 ou 3 ans le début du diabète ; bien soignés ils peuvent vivre longtemps, mais leur équilibre est instable, ils sont très sensibles aux fautes d'hygiène et aux maladies intercurrentes et les régimes trop sévères de réduction des hydrates de carbone ont une influence fâcheuse. Si ces enfants atteignent l'âge de la puberté, les caractères sexuels secondaires n'apparaissent pas, les organes génitaux ne grossissent pas, et arrivés à l'adolescence ils restent infantiles. Dans ce type de diabète le retard de développement ne dépend pas du diabète puisque la réduction staturale accompagne ou même précède le début de l'affection. Pour ces auteurs, troubles de la croissance et diabète relèveraient d'un même facteur étiologique, d'ailleurs ignoré, et constitueraient un syndrome pluriglandulaire complexe réalisant le tableau d'un infantilisme diabétique.

Corroborant tous ces travaux, une étude récente de Boulin portant sur 250 observations fait le point sur la manière dont s'effectue habituellement la croissance des enfants diabétiques. Cet auteur estime que le retentissement du diabète sur le développement somatique, sexuel et psychologique de ces enfants

est dans la majorité des cas peu important et que presque tous se comportent morphologiquement et socialement comme les enfants normaux et comparables à ceux du même âge ; chez certains cependant se manifestent un ralentissement de la croissance et même un véritable infantilisme.

Sur ces 250 malades 195 se présentent actuellement comme ayant eu une croissance régulière et satisfaisante ; l'aspect somatique est normal, de même que l'ossification, la taille et le poids sont conformes aux chiffres standard moyens. Sur ces 195, 126 ont atteint l'âge de la puberté qui s'est développée régulièrement : la taille et la conformation des organes génitaux, les délais d'apparition des caractères sexuels secondaires sont normaux, chez 71 fillettes les règles sont installées et 16 filles ayant dépassé 20 ans ne sont pas réglées. Un second groupe comprend 40 malades qui ont des retards appréciables ou des anomalies de la croissance ou de la puberté, mais sans que l'on puisse parler de nanisme ou d'infantilisme réel ; parmi les retards sexuels, certains obéissent d'une façon favorable à l'opothérapie ovarienne ou hypophysaire, d'autres, au contraire, sont rebelles à toute thérapeutique. Un dernier groupe comprend 15 malades dont les écarts sont nettement pathologiques et qui, suivant l'importance de ces derniers, peuvent être placés sous la rubrique d'hypotrophie moyenne ou forte, de nanisme et d'infantilisme. Les radiographies permettent de juger l'importance des troubles ainsi constatés en montrant des retards parfois importants des points d'ossification ; pour tous ces cas la date d'apparition du diabète a toujours été antérieure à 10 ans.

Personnellement sur 49 observations de la clinique infantile, nous retrouvons des proportions assez voisines de celles de Boulin, quoique les troubles de la croissance soient peut être plus souvent signalés : 27 seulement en effet ne mentionnent aucun retard, 11 mentionnent un simple retard statural, pondéral ou pubertaire, ou une hypotrophie discrète, et 11 un retard de croissance important avec absence de développement sexuel ou un véritable infantilisme.

Les conditions dans lesquelles ces troubles apparaissent ne sont pas toujours identiques : parfois ils sont isolés, parfois ils s'accompagnent d'autres altérations glandulaires ou métaboliques telles qu'une surcharge graisseuse ou glycogénique du foie, ou une obésité, l'ensemble ayant, nous l'avons vu, été groupé sous le nom de Syndrome de Mauriac.

CHAPITRE IV

L'OBESITE DANS LE DIABETE INFANTILE

L'obésité chez l'enfant diabétique apparaît comme un symptôme tout à fait contingent, comparé à l'hépatomégalie et aux troubles de la croissance. Elle a très peu retenu l'attention des nombreux auteurs qui ont au contraire beaucoup étudié les autres signes, c'est qu'en réalité ses conséquences sont minimales à côté de celles des surcharges hépatiques ou de celles des retards de croissance, d'autant qu'elle est rarement considérable ou qu'associée aux troubles précédents elle n'est alors qu'au second plan.

Il convient cependant de distinguer cette obésité du diabète infantile de l'obésité du diabète de l'adulte.

Chez l'adulte en effet, l'obésité constitue un facteur étiologique extrêmement important du diabète dont il est, avec les désordres cardio-vasculaires, la plus commune des complications.

Sur 4.596 adultes diabétiques étudiés dans sa clinique, Joslin trouve 78,5 % d'hommes et 83,8 % de femmes ayant été obèses à un moment quelconque de leur vie. La proportion des diabétiques obèses au moment de l'installation de leur diabète reste élevée, puisqu'elle atteint 62,7 % des hommes et 67,8 % des femmes. Azerad donne des chiffres du même ordre : sur 216 diabétiques il a constaté une obésité dans 58 % des cas chez les hommes, dans 68 % des cas chez les femmes. Lederer et Delfosse trouvent 35 % d'hommes obèses, 65 % de femmes obèses sur 637 diabétiques.

Au contraire les enfants diabétiques sont habituellement minces au moment de l'installation de leur maladie, l'anabolisme portant électivement à cet âge sur la croissance en longueur ; chez eux l'obésité ne représente donc pas un facteur étiologique, elle apparaît au cours de l'évolution et résulte des anomalies de la distribution des graisses. *Bien souvent d'ailleurs il*

s'agit plutôt d'une pseudo-obésité frappant électivement l'abdomen dont l'énorme volume contraste avec un thorax et des membres amaigris.

Cette obésité n'est pas rare : nous la trouvons 15 fois dans nos 49 observations, qu'elle soit isolée ou plus souvent associée à un gros foie, ou à un retard de croissance, ou encore que l'association réalise au maximum le syndrome de Mauriac.

CHAPITRE V

LES DIFFERENTES THEORIES PATHOGENIQUES AYANT CHERCHE A EXPLIQUER LE SYNDROME DE MAURIAC

Dans le syndrome décrit par Mauriac, l'hépatomégalie constitue véritablement l'élément majeur, le nanisme et l'obésité apparaissant habituellement comme secondaires ; cette notion se retrouve dans toutes les études qui ont été faites sur ce sujet. Il serait donc tentant de voir dans le nanisme, l'infantilisme et l'obésité quand ils sont présents, des suites du trouble des fonctions hépatiques.

Mais, nous l'avons vu, les épreuves fonctionnelles hépatiques sont toujours normales, et il faut insister sur ce contraste entre une hypertrophie considérable et un fonctionnement pratiquement normal du foie ; on doit donc admettre qu'il y a un vice du métabolisme général des sucres et des lipides responsable de l'accumulation du glycogène ou de graisses dans le foie, et responsable aussi du retard de croissance, de l'infantilisme et des anomalies de la répartition des graisses.

C'est la recherche de l'origine de ces troubles du métabolisme qui a fait naître les différentes pathogénies dont la succession prouve par elle seule la fragilité de chacune d'entre elles, aucune n'ayant donné une explication satisfaisante de ce soi-disant syndrome, car aucune n'explique à la fois la totalité de ses éléments.

I. — Alors qu'il donnait sa première description en 1930, Mauriac, considérant que les enfants observés par lui étaient des diabétiques traités par l'insuline et que cette hormone favorise le dépôt de glycogène dans le foie, s'est demandé si la surcharge glycogénique n'était pas la conséquence d'un *hyperinsulinisme thérapeutique*. Mais trop d'enfants soumis à une cure insuli-

nique intense ne font pas de surcharge pour qu'on puisse s'arrêter à cette explication qui n'envisage par ailleurs que la surcharge en glycogène.

II. — Plus intéressant sembla alors à Mauriac, le rapprochement entre le gros foie des enfants diabétique et le foie gras qu'il observait chez des chiens dépancréatés ; il se demanda si une *insuffisance pancréatique totale avec déficience de sécrétion externe* et plus spécialement de la lipase ne jouerait pas un rôle. A l'appui de cette hypothèse Soderling a publié deux observations de Syndrome de Mauriac avec selles riches en graisses neutres, témoins d'une insuffisance pancréatique externe ; en outre ce même auteur arriva à prévenir ou à modifier les lésions hépatiques par l'ingestion de pancréas frais. Mais contre elle plusieurs arguments : l'examen microscopique avait montré à Aubertin et Mauriac chez un chien dépancréaté et mort après une survie de 16 mois grâce à l'insuline avec un foie hypertrophié, une dégénérescence hépatique alors qu'il est bien admis que dans l'hépatomégalie du diabète infantile il s'agit d'une surcharge et non pas d'une dégénérescence ; d'autre part Allen, Wermeulen, Owens, Dragstedt créant chez l'animal une fistule pancréatique, n'ont pas observé l'infiltration grasseuse du foie que l'on constate chez le chien dépancréaté traité par l'insuline ; aussi bien la duodénopancréatectomie réalisée en chirurgie et qui équivaut à l'exclusion des voies d'excrétion du suc pancréatique n'est pas suivie d'hépatomégalie grasseuse ; enfin l'insuffisance sécrétoire au cours du diabète est des plus inconstantes ; le fonctionnement du pancréas étant habituellement normal ou peu touché.

III. — Vinrent ensuite les recherches de Dragstedt sur l'*hormone lipocaique*, qu'il isola en 1936 avec Van Prohaska et Harms de Chicago ; sécrétée par les cellules Alpha des îlots de Langerhans, elle aurait le pouvoir de transformer les acides gras en sucre ; elle exercerait une action régulatrice sur l'équilibre des métabolismes glucidique et lipidique et favoriserait la combustion des lipides. Sa carence aboutirait à l'établissement d'une hyperlipidémie et secondairement à celui d'une surcharge hépatique. Parallèlement aux travaux américains, Santenoi, en France, avait extrait du pancréas une substance dénommée par lui « vagotonine » dont les effets sur le métabolisme des lipides

était très voisin de ceux du corps découvert par Dragstedt ; elle aurait en particulier un pouvoir préventif similaire sur l'apparition des surcharges graisseuses hépatiques. Mais l'action thérapeutique de ces substances sur le foie de surcharge est difficile à interpréter car celui-ci peut revenir à des dimensions normales en quelques heures comme nous l'avons vu. La théorie de l'insuffisance lipocaïque a été défendue par Sendrail et Bazex, qui reconnaissent deux fonctions au pancréas endocrine, une fonction glycorégulatrice par l'insuline et une fonction lipido-régulatrice par la lipocaïc dont la déficience serait responsable de la stéatose hépatique du syndrome de Mauriac. Par conséquent pour eux l'apparition du syndrome peut apparaître comme liée à l'association de deux carences : l'une insulinique, l'autre lipocaïque. Cette dernière expliquerait non seulement la surcharge graisseuse du foie, mais aussi l'infantilisme qui pour ces auteurs serait étroitement lié « au rôle plastique des lipides et aux relations du métabolisme des stérols ou des lécithines avec les phénomènes du développement », androgènes, œstrogènes et stérols présentant des parentés de structure.

Plusieurs objections ont été faites à cette théorie :

— Si elle est valable pour les surcharges graisseuses, elle ne l'est pas pour les surcharges glycogéniques qui constituent un certain nombre des hépatomégalias constatées au cours du syndrome de Mauriac.

— Mauriac ne la trouve pas à priori suffisante pour expliquer les troubles de la croissance et l'obésité qui accompagnent l'hépatomégalie, car quoi qu'en pensent Sendrail et Bazex, « il n'y a pas un parallélisme forcé entre les troubles de la croissance et l'hépatomégalie de surcharge, celle-ci peut disparaître, et l'enfant rester un obèse et un nain ».

— Pour Uhry, Ducas et Zambrowski, « si le facteur lipocaïc paraît avoir dans certains cas une action curative sur le développement des hépatomégalias isolées des diabètes infantiles banaux, il ne semble pas que ses effets soient aussi nets lorsque cette thérapeutique s'adresse à des cas où l'hépatomégalie, associée à un infantilisme, correspond à la description de Mauriac ».

— La nature hormonale du facteur lipocaïc, est elle-même très discutée et beaucoup d'auteurs dont Best, Hunstmann et leur école, Grayzel et Radwin, considèrent qu'il ne s'agit pas

d'un produit endocrinien mais d'un facteur pharmacodynamique dont l'action est liée en réalité à la présence de choline.

En conséquence, la théorie de l'insuffisance lipocaïque s'avère elle aussi impuissante à expliquer l'ensemble du syndrome de Mauriac.

IV. — Aussi une autre hypothèse a-t-elle été envisagée : l'*origine hypophysaire* du syndrome. Elle a été soutenue surtout par Mauriac : « Dans un syndrome endocrinien aussi complexe que le syndrome de Mauriac, écrit-il, la logique est d'en chercher la cause du côté de la glande dont les fonctions troublées peuvent expliquer les quatre signes majeurs : diabète, hépatomégalie, nanisme, obésité ; or il n'est qu'une glande ayant une action autonome, à la fois somatotrope, lipidique, glucidique, c'est l'hypophyse. » Mauriac admet que l'hépatomégalie de surcharge, qu'elle soit grasseuse, ou glycogénique, relève d'un trouble hypophysaire, l'hypophyse agissant sur le métabolisme des graisses par un facteur lipokinétique qui commande le transport des graisses de réserve vers le foie, un facteur lipolytique qui assure la transformation des acides gras en corps cétoniques, et un facteur lipoglucidique permettant la transformation des corps cétoniques en hydrates de carbone ; elle commande ainsi la néoglycogénèse hépatique à partir des graisses, de sorte qu'il est logique d'admettre qu'un trouble de la fonction hypophysaire puisse aboutir à un entassement de graisse ou de glycogène. En somme c'est par l'entremise d'une hormone glycogénotrope que l'hypophyse exercerait une action sur le stockage du glycogène hépatique. Mais deux interprétations opposées ont été données, du sens de l'action hypophysaire : Képinov et Lamotte-Barillon accusent une insuffisance sécrétoire, Loubatières un hyperpituitarisme. Selon les premiers, cette hormone provoquerait une glycogénolyse et la surcharge du foie exprimerait donc un déficit hormonal ; selon le deuxième, l'effet hypophysaire serait d'ordre glycogénoformateur et la surcharge du foie manifesterait donc un excès fonctionnel. Sendrail et Bazex partisans de la théorie lipocaïque, considèrent ce désaccord comme défavorable à la théorie hypophysaire. On a objecté encore que la théorie hypophysaire ne pouvait rendre compte que des surcharges glycogéniques et non des surcharges lipidiques, à l'inverse de la théorie lipocaïque.

De pareilles discordances opposent l'intégration des autres éléments du syndrome dans la théorie hypophysaire. Mauriac qui admet la part de l'intervention de l'hypophyse dans l'apparition du diabète, considère comme évidente la responsabilité de l'hormone somatotrope hypophysaire dans l'arrêt de la croissance et identifie l'obésité tronculaire de ces petits malades à l'obésité d'origine hypophysaire. Mais Sendrail et Bazex font remarquer que dans ce cas, le diabète dépendrait de la sécrétion en excès du principe diabétogène, alors que l'infantilisme et l'adipose ne pourraient évidemment que témoigner d'un déficit pituitaire, de sorte que l'on prête à l'hypophyse, selon le trouble étudié, des actions de sens opposé qu'on peut s'étonner de voir conjindre dans le cadre d'un syndrome homogène.

En conséquence de lourdes contradictions rendent malaisément soutenable la théorie hypophysaire, bien que de nombreux auteurs après Mauriac lui soient favorables. Tout récemment encore Marrazza, de Pise, présente un cas de syndrome de Mauriac qu'à son avis, il est plausible d'attribuer à un dysfonctionnement hypophysaire ; il existerait selon lui une dissociation fonctionnelle des diverses activités hypophysaires d'où la contradiction des divers symptômes de cette affection. Et Guest aux U.S.A. à propos d'un article sur le syndrome de Mauriac invoque l'origine hypophysaire, mais non exclusive.

V. — Deux autres théories, bien moins souvent développées, mais d'un intérêt beaucoup plus grand que toutes celles que nous venons de voir, font intervenir, la première *les facteurs lipotropes non pancréatiques*, la seconde *le régime alimentaire*.

a) *L'attention avait été attirée depuis déjà plusieurs années sur le rôle des principes nutritionnels dans la répartition et la mobilisation des graisses.* On sait qu'expérimentalement chez l'animal dépancréaté, se constitue très rapidement une surcharge du foie en lipides aux dépens des graisses de réserve, et que l'insuline rétablit partiellement et momentanément l'équilibre par élimination de la stéatose hépatique et reconstitution des dépôts périphériques ; or cette action qualifiée de lipotropique est obtenue plus sûrement et plus durablement par l'administration d'autres facteurs, substances lipotropes ou principes lipocinétiques dont Best et Ridout donnèrent la notion en 1935 : ce sont des facteurs qui régissent le transfert des graisses du

foie vers les zones de réserve et vice-versa. Best et Hunstman avaient montré auparavant que l'adjonction de choline au régime des animaux dépancréatés retardait l'échéance mortelle. L'Inositol, ainsi que plusieurs vitamines du complexe B jouissent de propriétés analogues. Channon et Wilkinson prouvent que les régimes riches en protides provoquent eux aussi un effet lipotropique, et l'on admet après les travaux de Tucker et Eckstein, que cet effet est lié à la teneur des protides en un amino-acide soufré, la méthionine ; selon certains, la méthionine ne serait dotée d'un pouvoir antistéatogène qu'au titre de précurseur de la choline à laquelle elle donnerait naissance par transméthylation. Ainsi ces facteurs lipotropes dont les principaux sont la choline, la méthionine, l'inositol, auraient une action capitale dans la répartition de la graisse hépatique ; l'étude du transit à travers l'organisme du phosphore radioactif permet de penser qu'il agissent vraisemblablement en accélérant la synthèse des phospholipides dans le foie, étape de la dégradation des graisses.

La prétendue hormone lipocaïque de Dragstedt par laquelle on a voulu expliquer le syndrome de Mauriac, comme nous l'avons vu dans une théorie précédente, pour nombre d'auteurs, n'exercerait ses effets que par la présence de choline ou de méthionine dans les complexes pancréatiques ; à quoi d'autres ont rétorqué que choline et méthionine d'une part, lipocaïc d'autre part ont des pouvoirs lipotropes aucunement superposables. Il n'en reste pas moins que la nature hormonale d'un facteur lipotrope pancréatique n'est absolument pas certaine. Sendrail et Bazex, cependant ardents défenseurs des idées de Dragstedt, l'admettent eux-mêmes.

L'hypothèse d'une carence des substances lipotropes dans la pathogénie du syndrome de Mauriac a été reprise ces dernières années. Joslin conclut à la possibilité d'une déficience de facteurs lipotropiques multiples dans l'infiltration graisseuse du foie, dont la méthionine et l'inositol.

Freudenberg, rapportant un cas de syndrome de Mauriac, en a proposé une théorie pathogénique originale : les enfants chez qui se développe un syndrome de Mauriac sont toujours des enfants dont le diabète est difficile à équilibrer, ils restent pendant des jours et des jours en état d'acidose, éliminant constamment des corps cétoniques par l'urine. Il en résulte pour l'organisme une perte constante de groupes méthyle ($-CH_3$) ; or ce

dernier est incapable de synthétiser le groupe méthyle et celui-ci est nécessaire pour la mobilisation des graisses et des hydrates de carbone, intervenant notamment dans la formation des phosphatides, étape indispensable du transfert des graisses. La choline dont on connaît l'action lipotrope agit uniquement comme « donateur de groupe méthyle » d'après Abderhalden, et ce véritable « diabète méthylique » serait responsable du trouble du métabolisme des graisses et des hydrates de carbone et celui-ci serait responsable du retard de taille, de l'infantilisme et du trouble de répartition des graisses. Cette hypothèse est séduisante, car l'administration, aux enfants atteints du syndrome de Mauriac, de choline et de méthionine est suivie des plus heureux résultats comme nous l'observons dans nos cas.

De même Darnaud, Ferret, Denard et Moreau, de Toulouse, à l'occasion de 4 observations de syndrome de Mauriac typique et de 9 autres de formes frustes, signalent que chez leurs malades qui ont été soumis au contrôle strict de leur diabète et à l'administration prolongée de méthionine ou de choline, l'hépatomégalie a été supprimée de façon constante, et que chez tous les enfants où ce traitement a été entrepris de façon assez précoce, la croissance a été manifestement accrue. Ces auteurs se demandent donc si le syndrome de Mauriac, indiscutablement déclenché par un mauvais contrôle du diabète, n'est pas également sous la dépendance d'un défaut de facteurs lipocytiques aminés, puisque ces facteurs lipocytiques sont en même temps des facteurs de croissance leur seule carence pourrait expliquer, dans son ensemble, la symptomatologie du syndrome de Mauriac.

b) *Si le rôle des facteurs lipotropes nutritionnels dans l'apparition du syndrome de Mauriac a été suspecté depuis déjà 20 ans, celui de l'alimentation du jeune diabétique n'est envisagé que depuis peu de temps.* Encore peu discuté parce que peu étudié, on ne lui a pas encore accordé l'importance qu'il mérite. Tout au plus le voit-on signalé comme facteur accessoire dans l'explication des retards de croissance et de développement, alors que nous pensons que les fautes alimentaires sont capables d'expliquer aussi bien les surcharges hépatiques et l'obésité. D'ailleurs l'engouement qui fut accordé, soit au dysfonctionnement hypophysaire, soit à la déficience en hormone lipocaïque, fit oublier la valeur des rations nutritives qui avait été entrevue avant eux.

Ainsi Nobécourt dans sa description du diabète de l'enfant avec hypotrophie en 1919, donc bien avant que l'on parle de syndrome de Mauriac, relatait l'influence fâcheuse des régimes trop sévères de réduction des hydrates de carbone dans le retard ou l'arrêt de la croissance. De même Duncan, étudiant le retard de développement complication du diabète chez l'enfant, avoue que l'on pensa d'abord qu'il était dû à une sous-alimentation et que le seul traitement nécessaire était un régime suffisant, mais que depuis les nombreux travaux sur les relations entre le diabète juvénile et les anomalies du lobe antérieur de l'hypophyse, on croit que le nanisme associé au diabète résulte d'une diminution de sécrétion de l'hormone de croissance et non pas d'une sous-alimentation.

Quelques auteurs ont cependant, depuis une dizaine d'années, retiré de son oubli la part de l'alimentation. Mac Cullagh et Herron et Shepardson pensent plutôt à l'origine alimentaire qu'endocrine de ces retards de développement dans le traitement desquels Priscilla White conseille avec Joslin un régime suffisant en calories. D'une manière plus générale Uhry souligne le rôle important que peut jouer dans le mécanisme du syndrome de Mauriac la trop grande richesse de certains régimes en lipides et il écrit : « Il n'est pas impossible que comme pour les autres manifestations dégénératives plus ou moins tardives, l'influence d'un mauvais contrôle alimentaire soit importante dans l'éclosion de ces manifestations. On a pu remarquer dans certains cas des améliorations ou des régressions par un simple renforcement de son contrôle » ; mais il tient compte du seul excès de graisses qui ne suffit pas à expliquer le retard de développement, alors que l'excès de lipides est ordinairement consécutif à la restriction d'hydrates de carbone qui elle explique ce retard. Et pour Mauriac lui-même, dans ces dernières données sur le diabète, l'essentiel du traitement du diabète de l'enfant est de conjuguer les quantités d'insuline avec le régime très large qu'exigent la formation et la croissance.

*
**

Les théories pathogéniques ont donc été nombreuses et bien diverses, qui ont voulu expliquer le syndrome de Mauriac. En fait, les troubles métaboliques des glucides et des lipides doivent être mis au premier plan ; or il est bien évident que si à l'origine

il y a un trouble de l'apport alimentaire de ces substances, il en résulte obligatoirement une viciation de leurs métabolismes tout à fait capable d'expliquer une surcharge du foie, organe régulateur primordial de ces métabolismes, une mauvaise répartition des réserves cutanées de couverture par destruction incomplète des graisses, un retard de développement statural et génital par manque de matériaux nécessaires à l'édification tissulaire. C'est la théorie que nous proposons.

CHAPITRE VI

COMMENT INTERPRETER AUJOURD'HUI LE SYNDROME DE MAURIAC ?

Depuis la description initiale de Pierre Mauriac, de nombreuses publications de cas identiques, ont contribué jusqu'à maintenant à faire accepter la notion d'un syndrome dont on a cherché maintes explications pathogéniques, aucune d'elles n'étant satisfaisante et capable d'expliquer, seule, l'apparition de ces troubles.

En réalité ce que l'on a voulu individualiser ainsi en un syndrome ne représente que le groupement fortuit de trois complications du diabète de l'enfant pouvant survenir au même titre que les autres complications, vasculaires, oculaires, rénales, par exemple. Ce n'est donc qu'un mode évolutif particulier de la maladie.

Cependant les trois éléments de ce prétendu syndrome : hépatomégalie, retard de développement, obésité, dont chacun se rencontre très souvent isolément au cours du diabète infantile, restent unis par une notion commune fondamentale : *ce sont les erreurs thérapeutiques qui sont la cause de leur apparition.*

Les différents régimes proposés à ces enfants ont, en effet, toujours comporté une restriction parfois considérable des hydrates de carbone, compensée par un apport excessif de graisses, et l'insuline a trop souvent été prescrite de façon très approximative sans contrôle régulier. Or une telle thérapeutique :

N'apportant pas assez d'hydrates de carbone, privait ces enfants des substances nutritives principales de l'organisme, entravait donc leur croissance. L'enfant diabétique est un enfant qui a besoin, au même titre que l'enfant normal, des matériaux nécessaires à sa croissance. D'ailleurs ces troubles apparaissent très souvent au moment où la croissance est maxima.

Apportant en revanche trop de lipides, pour compenser le manque de sucres chez ces enfants polyphagiques, favorisait le dépôt de graisses non utilisées dans le foie, d'où la surcharge hépatique aussi bien en graisses qu'en glycogène ; favorisait également la mauvaise répartition des graisses de réserve, d'où l'obésité. Uhry et Ducas vont même jusqu'à supposer que les perturbations du métabolisme lipidique peuvent intervenir dans la chaîne des processus chimiques qui président à l'élaboration des hormones sexuelles et avoir un rôle dans le retard de croissance et pubertaire.

Et par la non adaptation des doses d'insuline, entravait encore le fonctionnement du foie et était à l'origine de la fréquence des accidents acidotiques et hypoglycémiques.

Au contraire actuellement, on oppose à cette thérapeutique empirique, un traitement bien adapté avec un régime libre, mais évidemment sans excès, apportant à l'enfant toutes les substances nutritives indispensables. L'alimentation est équilibrée par un contrôle très minutieux des doses d'insuline visant à maintenir une légère glycosurie de sécurité. On adjoint enfin des facteurs lipotropes dont l'utilité est bien démontrée sur la mobilisation des lipides et la prévention des surcharges graisseuses du foie.

Les résultats vraiment surprenants du traitement conduit de la sorte, sont un argument de très grande valeur en faveur du régime libre, mais surtout sont l'argument princeps en faveur de notre théorie sur le syndrome de Mauriac. *Avec une telle thérapeutique nous avons vu régresser et disparaître définitivement ces troubles apparus chez des enfants soumis auparavant à des régimes restrictifs ; cela est d'une évidence toute naturelle dans les observations que nous apportons dans les pages qui suivent.*

Deux notions doivent être soulignées :

— d'une part, si le régime libre est institué trop tard, après de très longues années de régime restrictif, il a toutes les chances d'être inefficace car les troubles ont alors atteint un stade irréversible comme c'est le cas du jeune garçon de la dernière observation (observation VII) ;

— d'autre part, si au contraire le régime libre est institué très tôt, dès la découverte du diabète, l'hépatomégalie, le retard

de croissance et l'obésité ne doivent plus se voir chez l'enfant diabétique. Une plus longue expérience de ce traitement nous le montrera.

*
**

Que faut-il alors penser des anciennes pathogénies, en particulier dysfonctionnement hypophysaire et déficience de l'hormone lipocaïc ? Il n'est pas impossible qu'une fois les symptômes installés à la suite des erreurs thérapeutiques, l'hypophyse et l'hormone lipocaïc entrent en jeu.

Les fautes alimentaires qui, dans un organisme en croissance, sont à la base des troubles du développement, ont du même coup une action néfaste sur les glandes endocrines aussi bien que sur les autres tissus ; l'hypophyse en particulier, centre de commande de toutes les endocrines, en souffrira et secondairement, par son dysfonctionnement, pourra augmenter les troubles existant déjà, ainsi que cela se produit au stade ultime des anorexies mentales.

Et nous avons vu que certains auteurs n'admettent pas la nature hormonale du lipocaïc de Dragstedt et l'assimilent à la choline ; ce serait donc un facteur lipotrope banal, du même ordre que la choline, la méthionine, l'inositol dont l'adjonction au régime alimentaire donne d'excellents résultats.

Il n'en reste pas moins que les fautes thérapeutiques avec déséquilibre alimentaire, administration défectueuse de l'insuline, paraissent être actuellement la cause de l'hépatomégalie, de l'infantilisme et de l'obésité du diabète infantile.

OBSERVATIONS

Nos observations concernent des enfants diabétiques qui ont présenté au cours de l'évolution de leur maladie ce que l'on a appelé jusqu'à maintenant « le syndrome de Mauriac », et qui, à un moment de leur traitement ont été mis au régime libre. Seuls en effet, les enfants ayant suivi une thérapeutique telle qu'elle est pratiquée actuellement dans le service de notre maître, le Professeur Bernheim, obtiennent les résultats spectaculaires sur lesquels repose notre thèse. Ce régime comporte une alimentation normale et équilibrée avec administration de facteurs lipotropes et adaptation quotidienne des doses d'insuline en fonction des examens d'urine de manière qu'il persiste une faible glycosurie de sécurité.

Nous y joignons l'observation d'un jeune diabétique soumis à un régime restrictif permanent et dont les symptômes du syndrome de Mauriac n'ont pas régressé, ce qui permet de penser qu'il existe un stade irréversible où la croissance étant terminée, le gros foie, l'infantilisme, et l'obésité sont définitifs.

De sorte que nos jeunes diabétiques avec hépatomégalie, retard de croissance et obésité se répartissent comme suit :

— quatre ont été vus à l'âge de la puberté, et présentaient donc le syndrome typique décrit par Mauriac (observations I, II, III, IV) ;

— deux sont beaucoup plus jeunes et n'avaient donc pas de retard de développement sexuel (observations V et VI) ;

— un, beaucoup plus âgé, est arrivé à un stade irréversible (observation VII).

OBSERVATION I

Yvette J..., née le 17 janvier 1934.

Aucun antécédent notable.

Le diabète est découvert à l'âge de 5 ans, en 1939, à l'occasion d'un coma. L'enfant est traitée au début par le seul régime, auquel on associe au bout de six mois 40 unités d'insuline ; elle fait un coma hypoglycémique un mois après le début du traitement insulinique, et par la suite fait à 4 ou 5 reprises un coma diabétique.

En janvier 1950 apparaît une tuberculose rénale qui se manifeste par une cystite avec hématurie et présence de B.K. dans les urines ; elle reçoit 40 grammes de streptomycine .

L'enfant entre dans le service le 1^{er} juin 1950, à l'âge de 15 ans et demi.

Taille : 133 cm., au lieu de 153, alors qu'avant la découverte de son diabète elle paraissait plus grande que son âge.

Poids : 32 kg. 400 au lieu de 46.

Signes d'infantilisme manifestes : pilosité inexistante, retard des caractères sexuels secondaires, absence de règles. Les organes génitaux ont l'apparence de ceux d'une enfant de 10 ans.

Adiposité assez marquée. Très gros ventre.

Facies poupin et vultueux.

Foie débordant de 16 cm. Rate non perçue.

Bilan humoral :

Glycémie : 4 gr. 75

Glycosurie : 78 gr. par 24 heures ; acétonurie modérée.

Lipémie : 24 gr. Cholestérol 3 gr. 15

Protéines : normales.

Tests hépatiques : Mac Lagan, 4,6

Hanger 0

Takata $\pm$

Urée : 0,45

Fond d'œil normal.

Niveau mental normal.

L'urographie montre une tuberculose indiscutable du rein gauche et une image douteuse du rein droit.

On institue un régime comportant : 135 gr. de glucides, 88 gr. de protéines, 64 gr. de lipides et on y associe 70 unités d'insuline.

L'enfant quitte le service le 29 juillet avec une dose d'insuline quotidienne qui variera entre 70 et 100 unités, et un traitement médical au P.A.S. pour sa tuberculose rénale.

Deuxième séjour : 18 mars 1952.

— La tuberculose rénale s'est aggravée. L'urographie montre une pyonéphrose à gauche, et peut être une tuberculose rénale droite.

— L'infantilisme s'est légèrement amélioré. La taille est de 1 m. 43, le poids de 38 kg. 700. L'enfant garde cependant à 17 ans, une morphologie

et un psychisme de 14 ans. Elle n'est toujours pas réglée. Il existe une légère pilosité pubienne.

— Le diabète est stationnaire. L'enfant a eu l'an dernier quelques malaises de nature hypoglycémique, mais n'a pas refait de coma diabétique. La glycémie se maintient autour de 3 gr., la glycosurie autour de 40 gr. par 24 heures. Le foie déborde d'un travers de main.

L'enfant est alors mise au régime libre avec lobamine. L'équilibration nécessite au début une dose de 60 unités d'insuline ordinaire et de 40 unités d'insuline retard. Un mois plus tard, les besoins sont tombés à 40 unités I.O et 20 unités I.P.Z.

Elle est revue quelques mois plus tard, en juillet 1952. Deux glycosuries de 24 heures ont été pratiquées dans l'intervalle et ont montré, la première 0, la deuxième 8 gr. 50.

Elle pèse 44 kg. 500.

On note l'apparition de signes de puberté avec développement des seins et de la pilosité.

On commence un traitement au Rimifon.

Troisième séjour : 18 novembre 1952, pour bilan annuel.

Poids 47 kg. 200 ; Taille 1 m. 47.

L'enfant est équilibrée avec une dose d'insuline allant de 40 à 60 unités. Elle est vue à ce moment-là par les Docteurs Guest et François, qui estiment que le syndrome de Mauriac a considérablement regressé depuis l'institution du régime libre il y a huit mois ; durant cette période :

— Elle a pris 9 kg. et 4 cm. ;

— Le ventre est devenu normal et l'on ne sent plus le foie ;

— La poitrine s'est développée ; les poils pubiens et axillaires sont apparus ;

— Le cholestérol est à 1 gr. 65 ;

— Le taux des FSH et des 17 cétostéroïdes est normal.

Le fond d'œil montre des deux côté plusieurs micro-anévrismes signant l'existence de lésions vasculaires typiques du diabète. Cependant l'examen vasculaire est par ailleurs entièrement normal : oscillations artérielles normales, pas de calcifications artérielles visibles sur les radiographies, signe du lacet négatif.

L'urographie montre un rein gauche exclu, et une bonne élimination du rein droit. On continue le Rimifon.

Nouveau bilan le 24 novembre 1953 :

Excellent état général.

Poids : 55 kg. 300 ; Taille : 1 m. 53.

Glycémie : 3 gr. 25.

Glycosurie : 34 gr. par 24 heures.

L'acétonurie qui auparavant était constante, a disparu.

Cholestérol : 1 gr. 40.

Inoculation des urines au cobaye : négative.

Ainsi cette enfant présentait à 15 ans et demi un syndrome de Mauriac typique avec :

- foie débordant de 16 cm. ;
- obésité ;
- taille et poids de 11 ans, infantilisme.

Elle a subi une transformation spectaculaire en 20 mois de régime libre avec administration de lobamine et adaptation quotidienne des doses d'insuline.

- L'hépatomégalie et l'obésité ont disparu.
- Elle a grandi de 10 cm.
- Elle a grossi de 17 kg.
- Les signes de développement pubertaire, caractères sexuels et menstruation, sont apparus.
- Le diabète reste bien équilibré, sans avoir eu à augmenter les doses d'insuline qui sont de l'ordre de 40 à 60 unités contre 70 et 100 avant le régime libre.
- La tuberculose rénale s'est améliorée : le rein droit suspect apparaît normal sur la dernière urographie.

L'inoculation des urines au cobaye est négative.

OBSERVATION II

Suzanne B..., née le 17 septembre 1939.

Antécédents familiaux chargés : grand-père mort diabétique à 50 ans ; grande-mère maternelle diabétique ; mère morte de coma diabétique à 26 ans.

Virage de cuti en 1948.

Le diabète a été découvert en septembre 1950 à l'âge de 11 ans, devant une polydipsie, une polyphagie, une polyurie de 3 litres environ, et un amaigrissement de plusieurs kilos.

L'enfant entre dans le service le 11 octobre 1950. Elle pèse alors 30 kg. Elle est mise à la méthode de Brush avec un régime de 1.700 calories et une dose de 40 unités d'insuline. A noter pendant son séjour, un malaise de nature hypoglycémique.

Deuxième séjour un an après en septembre 1951. Le régime a toujours été suivi strictement, mais l'enfant n'a pas pris de poids, au contraire. Elle est toujours affamée, son régime entraîne des conflits familiaux.

L'examen montre un très gros foie.

L'enfant est alors mise au régime libre en septembre 1951.

Devant la boulimie, qui est d'observation habituelle au début, on se contente d'un régime standard pour son âge fournissant 2.100 calories dont la moitié en hydrates de carbone. Ce diabète s'avère très difficile à équilibrer, et il nécessite au début une dose de 80 unités d'insuline (45 I.O. et 35 I.P.Z.) A la sortie du service, au bout d'un mois et demi, l'enfant a pris 4 kg. A domicile, on peut diminuer progressivement la dose d'insuline jusqu'à 60 unités.

Cependant, à partir du 1^{er} novembre, on assiste à une nouvelle augmentation des besoins d'insuline jusqu'à 100 unités, coïncidant avec le retour en classe et attribuable certainement aussi en grande partie au début de la puberté (développement des seins et de la pilosité). *L'enfant est alors hospitalisée à nouveau*, car elle présente des malaises hypoglycémiques.

Le poids est de 39 kg. 400, la taille de 1 m. 46.

Le foie déborde encore de 4 travers de doigt.

On associe au traitement lipormone et méthionine.

L'enfant sera revue à plusieurs reprises par la suite. Les besoins en insuline sont assez variables, ce diabète paraissant très instable en raison de la puberté. Mais le développement pondéral et statural est constant, les règles se sont installées en mai 1952.

Au bout d'un an, en septembre 1952, l'enfant a pris 10 kg. et grandi de 5 cm. Une glycosurie de 24 heures pratiquée lors d'une hospitalisation à cette date, est de 16 gr. 50. La glycémie est à 3 gr. 25. Le cholestérol à 1 gr. 90.

La dernière hospitalisation a eu lieu le 6 septembre 1953. Un bilan pratiqué alors a été très satisfaisant :

Poids 51 k.

Taille 1 m. 53.

Glycosurie : autour de 30 gr. par 24 h. Diurésie normale.

Cholestérol : normal.

Tests hépatiques : normaux.

Taux des FSH et des 17 céstostéroïdes : normal.

Oscillations artérielles normales.

Tous les autres examens pratiqués ont été négatifs : bilan rénal, examen ophtalmologique, électrocardiogramme.

Ainsi cette enfant, dont le diabète fut découvert à l'âge de 11 ans, après un an de la méthode de Brush n'avait pas pris de poids et maigrissait. Son foie était très gros.

Au contraire, trois mois après l'institution du régime libre, elle a commencé à se développer, son hépatomégalie s'est mise à diminuer :

— elle a pris en un an et demi plus de 16 kg. et environ 15 cm. ;

— le développement pubertaire a commencé à l'âge de 12 ans et demi, six mois après le début de ce traitement ;

— les parents ont même remarqué que les ongles et les cheveux se sont remis à pousser alors qu'on ne les lui avait pas coupés pendant un an.

Au point de vue diabète, les signes fonctionnels ont disparu ; toutes les glycosuries de 24 h. pratiquées, sont restées faibles, environ 20 gr. Contrairement à ce que nous observons habituellement, les doses d'insuline ont dû être augmentées nettement. Elles étaient d'ailleurs extrêmement variables lors de l'installation de la puberté, oscillant entre 80 et 120 unités. Ces doses sont nettement supérieures à celles que l'enfant recevait autrefois, mais, comme le font remarquer les parents eux-mêmes, comment comparer les doses antérieures, alors que la maladie n'était pas équilibrée et que l'état général périclitait, avec les doses actuelles, alors que l'état est excellent.

OBSERVATION III

Edouard P..., né le 15 novembre 1939 (malade du Docteur François).

Aucun antécédent à retenir.

Aurait été très effrayé en 1945 par les explosions du maquis, mais le diabète ne débuta qu'en janvier 1947, à l'âge de 8 ans, par de l'énurésie avec 55 grammes de sucre par litre d'urines. Avec le régime seul, sans insuline, tout disparut. Mais rechute à l'occasion d'une angine avec apparition d'acétone. L'enfant fut hospitalisé en septembre 1947 pendant 7 mois ; il fut mis à la méthode de Brush, fit un coma hypoglycémique.

Il y a quatre ans, crise de colique hépatique.

Le régime a toujours été strict, sans pain, sans sucre, sans féculents, sans trop de fruits, accompagné de 25 unités d'insuline ordinaire et 10 unités d'insuline retard.

Glycémie : 3 gr. 78 ; Glycosurie : 52 gr. par 24 heures.

L'enfant a reçu 25 injections de testostérone, une tous les 15 jours, à cause d'un retard de développement génital et général pour lequel ses parents le conduisent au Docteur François.

Le Docteur François voit cet enfant le 30 janvier 1954, à l'âge de 14 ans, il constate un syndrome de Mauriac typique :

Taille : 137 cm., au lieu de 152.

Poids 32 kg. 600, au lieu de 42.

Très gros ventre.

Très gros foie, débordant de 7 travers de doigt.

Pas de développement génital.

Pouls artériel senti partout, même au niveau des pédieuses, et pourtant existence de troubles trophiques au niveau du pied, dûs à une mauvaise vascularisation.

Au fond d'œil : microanévrismes signant donc déjà l'existence de lésions artérielles.

Dans les urines : sucre +++++

acétone +++

En outre complexe d'infériorité.

L'enfant est alors mis au régime libre et le 13 mai 1954, c'est à dire 3 mois et demi plus tard :

— le foie et le ventre ont déjà diminué de volume,

— l'enfant a grandi de 1 cm. et grossi de 4 kg.,

— la verge s'est développée ; les poils pubiens sont apparus,

— il n'y a plus d'acétone.

OBSERVATION IV

Georges D..., né le 5 avril, 1938 (malade du Docteur François).

Rien de particulier dans ses antécédents.

Diabète d'installation brutale en 15 jours, à l'âge de 5 ans, trois mois après un bon choc sans perte de connaissance.

La première glycémie était à 1 gr. 45 ; les glycosuries entre 12 et 28 gr.

Cet enfant a toujours eu un régime sans sucre ni pain.

Il est resté infantile pendant longtemps et pendant 2 ans ne prit ni poids, ni taille.

Il n'a jamais eu de lésions du fond d'œil ; il est seulement un peu myope.

Diabète équilibré avec 40 unités d'insuline par jour.

Il n'a jamais fait de coma diabétique ou hypoglycémique.

Le Docteur François voit cet enfant le 15 décembre 1953 à l'âge de 15 ans et demi et constate un syndrome de Mauriac typique :

Taille : 135 cm., au lieu de 160.

Poids : 31 kg. 500 au lieu de 50.

Très gros ventre.

Foie débordant de 6 travers de doigt avec un lobe gauche faisant penser à une rate et confirmé par la Radioscopie.

Pas de développement génital.

Dans les urines : sucre +++++

acétone +++

albumine 0

La glycémie faite 5 jours avant : 4 gr. 47. La glycosurie : 49 gr.

L'enfant est mis alors au régime libre et au mois de mai 1954, c'est-à-dire 5 mois plus tard :

— l'hépatomégalie a disparu,

— le ventre est normal,

— l'enfant a déjà grandi de 5 cm. et grossi de 7 kg.,

— les organes génitaux se sont développés et la pilosité pubienne est apparue.

OBSERVATION V

Lucette F..., née le 28 février 1943.

Pas d'antécédents notables.

Diabète d'apparition brutale à l'âge de 6 ans et demi, après vaccination antityphoïdique.

Elle entre aussitôt dans le service le 30 septembre 1949, dans un état comateux. Cependant, l'interrogatoire apprend que, depuis un mois, elle était fatiguée et perdait l'appétit.

A l'entrée, coma avec polypnée intense, état de collapsus, pouls filant, tension artérielle imprenable. Glycosurie et acétonurie importante, glycémie 4 gr.

Le coma est jugulé par un traitement insulinique, mais au bout de 30 h., l'enfant présente un malaise de nature hypoglycémique.

La taille est de 122 cm., le poids de 24 kilos.

On institue un régime et un traitement avec 15 unités d'insuline.

Le régime sera élargi par la suite, l'enfant ne prenant pas de poids.

Deuxième séjour dans le service, 2 ans plus tard.

L'enfant a présenté à plusieurs reprises des accidents acidotiques, 4 fois un coma diabétique, et également de fréquents accidents de nature hypoglycémique.

Elle reste mal équilibrée, garde une polyphagie et une polyurie importantes, une glycosurie élevée, une glycémie autour de 5 gr., malgré une augmentation de la dose d'insuline.

Elle entre à nouveau le 3 décembre 1951 pour essai d'équilibration de la maladie. Elle a presque 9 ans et :

— pèse 32 kg. 500,

— mesure 1 m. 26,

— présente une obésité abdominale considérable contrastant avec une maigreur du thorax et des membres ;

— le foie déborde de 5 travers de doigt,

— cholestérol : 2 gr. 35 ; Lipémie : 6 gr. 45,

— glycémie : 5 gr.

— la Ponction Biopsie du foie montre l'existence d'une stéatose hépatique qui dépasse 60 %.

On met l'enfant à un régime normal pour son âge, fournissant 2.300 calories et comprenant 300 gr. d'hydrates de carbone (au lieu de 150 qu'elle avait). On pratique en une injection le matin 30 unités I.O. et 18 unités I.P.Z. On associe également les facteurs lipotropes.

L'enfant est revue 8 mois plus tard. Elle a pris 6 cm. et 3 kg. (1 m. 32 et 35 kg. 500). Les signes fonctionnels ont disparu, la diurèse est normale, inférieure à 1 litre. La glycosurie se maintient à un taux de 20 gr. par 24 heures. L'hépatomégalie a disparu.

L'enfant est équilibrée avec une dose d'environ 60 unités (dont 40 I.O. et 20 I.P.Z.). Un bilan humoral est satisfaisant, le cholestérol est à 1 gr. 55,

la lipémie à 7 gr. Il n'existe aucun signe vasculaire, le bilan rénal est normal, fond d'œil normal. Pas d'acétonurie à aucun examen.

Nous avons revu cette enfant tout récemment, le 8 juin 1954.

Elle a 11 ans et demi. Sa taille est de 1 m. 46, son poids de 44 kg. 200. Elle a grandi et grossi régulièrement ; l'obésité a disparu.

Au moral l'enfant a changé complètement. Elle est redevenue vivante et joueuse, alors qu'elle restait autrefois triste et immobile. Elle s'est remise à bien travailler en classe et se trouve dans les premières.

Elle n'a jamais plus présenté de malaises hypoglycémiques si fréquents autrefois (deux ou trois par mois). Elle n'a jamais eu non plus d'accidents acidotiques, et l'on a retrouvé de l'acétone dans les urines seulement deux fois : en février 1952 à l'occasion d'une angine et en février 1954 par suite d'une mauvaise adaptation des doses d'insuline.

Les signes fonctionnels ont disparu, l'enfant ne se lève plus la nuit pour uriner, la glycosurie est satisfaisante.

Le diabète est équilibré avec 50 unités I.O. et 44 I.P.Z.

Enfin les seins se développent, la pilosité axillaire et pubienne est apparue, et de temps en temps l'enfant se plaint du bas ventre.

Ainsi cette enfant de 11 ans et demi, diabétique depuis 5 ans, ayant fait de nombreux comas diabétiques et de fréquents accidents hypoglycémiques, et dont le diabète fut très difficile à équilibrer, a subi une transformation complète en 2 ans et demi de régime libre avec association de facteurs lipotropes et adaptation quotidienne des doses d'insuline :

- Elle a grandi de 20 cm., et grossi de 12 kg.
- Son hépatomégalie et son obésité ont disparu.
- Le développement sexuel a débuté.
- Son caractère s'est transformé.
- Le diabète est actuellement bien équilibré, elle ne fait plus ni accidents acidotiques, ni accidents hypoglycémiques.
- L'état général est excellent.

OBSERVATION VI

Gilberte T..., née le 26 juillet 1947.

On relève dans les antécédents la notion d'une cousine germaine diabétique. Chez l'enfant on découvre le diabète après une vaccination antidiphtérique, devant l'apparition d'une soif inextinguible, de polyurie, d'anorexie et d'amaigrissement.

Elle entre dans le service le 3 juin 1949, à l'âge de 22 mois.

L'examen montre un foie débordant de 5 cm. La rate n'est pas perçue.

Diurèse importante.

Glycosurie : 55 gr. par litre ; Acétone : gros disque.

Glycémie : 6 gr. 75.

Poids : 9 kg.

On institue un traitement avec 10 unités d'insuline, puis on augmentera rapidement cette dose à 15 unités. L'enfant quitte le service avec ce traitement et un régime.

Deuxième séjour : 23 mars 1950.

Elle a toujours reçu une dose d'insuline de 15 ou 20 unités. Elle a présenté, à plusieurs reprises, des crises convulsives avec perte de connaissance dont l'origine comitiale ou hypoglycémique est discuté. L'électro-encéphalogramme élimine la comitilité et l'on admet la nature hypoglycémique.

Poids : 13 kg. 800 ; Taille : 85 cm.

Le foie déborde de 6 cm.

La glycosurie restant très importante, malgré le traitement, l'enfant entre à nouveau dans le service le 4 juin 1951, à l'âge de 4 ans. On augmente alors la dose d'insuline à 40 unités I.O. (35 le matin et 5 le soir). Elle continue à présenter chaque matin de petits malaises qui persistent après la sortie du service.

Le diabète est très instable et *l'enfant est ramenée d'urgence le 1^{er} août 1951 dans le coma.* La glycémie est à 0 gr. 65.

L'état de coma se dissipe rapidement. La glycémie, observée pendant le séjour à l'hôpital à différentes heures de la journée est extrêmement variable. Ainsi le 8 août :

à 9 h. 30 (avant l'injection d'insuline) : 4 gr. 05,

à 12 heures : 0 gr. 65,

à 17 heures : 0 gr. 42,

à 20 heures : 1 gr. 75.

Devant l'instabilité de ce diabète et la difficulté de l'équilibrer, *on institue le 28 août le régime libre.* En effet, l'enfant ne recevait qu'un régime de 933 calories au lieu de 1.300 nécessaires, et ce régime ne comportait que 75 gr. d'hydrates de carbone. Cela expliquait l'acétonurie persistante avec une glycosurie relativement modérée. A cette date, l'examen montre un très gros foie débordant de six travers de doigt.

On institue donc un régime fournissant 1.200 à 1.400 calories, avec une ration hydrocarbonée de 180 à 200 gr., en continuant au début la dose de 30 unités d'insuline injectée en deux fois, puis on passe rapidement à une injection unique comportant 10 unités I.O. et 15 unités I.P.Z.

L'enfant sera revue à plusieurs reprises au cours des mois suivants. La glycosurie de 24 heures est toujours modérée, inférieure à 30 gr. L'acétonurie a disparu. Les besoins d'insuline ont rapidement baissé après la sortie de l'hôpital sous l'influence de l'exercice musculaire. Un mois après la sortie, le 26 septembre, ils étaient de 13 unités (7 I.O. et 6 I.P.Z.). Ils augmentèrent passagèrement au cours d'épisodes infectieux intercurrents survenus succes-

sivement : ictère, coqueluche, éruption dentaire ; chaque fois une augmentation progressive des doses d'insuline fut nécessaire, puis les besoins diminuèrent après guérison.

L'enfant est revue en mars 1953. Au bout de 18 mois de régime libre. Le développement pondéral et statural a été net. Elle a pris 3 kg. et a grandi de 9 cm. :

- l'obésité qui était considérable, a disparu. Le ventre est devenu normal,
- le foie est trouvé de volume normal, bien qu'une ponction-biopsie pratiquée en novembre 1951 ait montré une cirrhose discrète avec une perturbation des tests de la fonction hépatique,
- l'enfant n'a pas eu de nouvelles crises hypoglycémiques qui étaient extrêmement fréquentes autrefois,
- l'acétonurie a pratiquement disparu, il n'y a pas eu d'épisodes d'acidose,
- les besoins en insuline oscillent entre 25 et 30 unités, alors que la dose était de 35 à 45 unités lorsque l'enfant était traitée avec un régime restrictif,
- le caractère s'est également transformé, autrefois lasse et sans entrain, elle est actuellement vive et enjouée,
- un bilan humoral annuel pratiqué à cette période est très satisfaisant :

glycémie : 2 gr. 62

glycosurie : 15 gr. par 24 h. Corps cétoniques : 0

Cholestérol : 1 gr. 45 ; Lipémie : 4 gr.

Examen du fond d'œil, bilan rénal, électrocardiogramme, normaux.

Signe du lacet, négatif. Pas de calcifications artérielles sur les radiographies.

Le 13 avril 1954, à l'âge de 6 ans et demi, elle mesure 109 cm. et pèse 20 kg. 100.

Ainsi, chez cette enfant dont le diabète est apparu de très bonne heure à l'âge de 22 mois avec au début à plusieurs reprises des comas hypoglycémiques, et qui a présenté les éléments du syndrome de Mauriac (hypotrophie, obésité, hépatomégalie), l'installation du régime libre a été suivie des plus heureux effets :

- en 2 ans et demi elle a grandi de 15 cm. et grossi de 7 kg.
- L'hépatomégalie et l'obésité ont disparu.
- Le diabète est beaucoup mieux équilibré avec des doses d'insuline plus faibles qu'auparavant.

OBSERVATION VII

Maurice P..., né le 12 avril 1929.

Rien à signaler dans les antécédents.

Le diabète est survenu à l'âge de 10 ans : amaigrissement, anorexie, polydipsie, qui font découvrir la glycosurie (75 gr. par litre) et l'acétonurie.

L'enfant est hospitalisé le 24 octobre 1939.

Il est grand et maigre : 1 m. 38 et 28 kg. 500.

L'examen est négatif.

Glycémie : 1 gr. 73 ; Glycosurie modérée : 33 gr. par 24 h. ; Acétonurie : ++.

Il quitte le service avec un régime sans insuline.

Le 15 septembre 1941, l'enfant est ramené dans le service dans un état comateux avec glycosurie importante et corps cétoniques, qui cède avec 90 unités d'insuline.

Le lendemain, après une amélioration passagère, apparaît de nouveau une somnolence croissante qui nécessite encore 60 unités. Avant l'hospitalisation, l'enfant avait présenté au contraire, à trois reprises, en un mois et demi, une perte de connaissance cédant à l'ingestion de sucre. Ces épisodes survenaient la nuit avec convulsions précédant la perte de connaissance. Deux jours avant l'entrée dans le service, ayant fait dans la journée une heure de marche à pied, il eut dans la nuit un coma hypoglycémique. Il recevait chaque jour une dose de 50 unités d'insuline (30 le matin, 20 le soir).

Le 10 décembre 1942, nouvelle hospitalisation pour précoma diabétique. Depuis 2 jours, signes d'acidose : somnolence, dyspnée, crampes épigastriques, faciès vultueux, odeur acétonique de l'haleine, apparition d'œdème de la face, des mains et des malléoles.

A l'entrée : glycémie : 3 gr. 69

réserve alcaline : 32 volumes

glycosurie : 180 gr. par 24 h.

diurèse : 3 l. 200

corps cétoniques dans les urines.

L'enfant reçoit dans la journée 140 unités d'insuline, et à nouveau 100 unités le lendemain, car il garde un état de torpeur et des corps cétoniques. Dans les jours suivants, l'état d'acidose se dissipe, mais on note une augmentation des œdèmes qui se généralisent (anasarque) et l'apparition d'un ictère. Le foie débordé de 11 cm. le rebord costal, la rate n'est pas perçue. Le Professeur Mouriquand pense qu'il s'agit d'œdèmes de carence.

Protéines : 55 gr. S/G = 0,97 ; Cholestérol : 2 gr. 12.

Les œdèmes et l'ictère régressent, le poids passe de 40 kg. 200 à 30 kg. 700, mais le foie reste aussi gros.

L'enfant quitte le service avec une dose de 60 unités d'insuline et un régime, sur lequel on ne donne pas d'indications. La glycosurie s'est abaissée au-dessous de 100 gr. par 24 h. L'acétonurie a été réduite.

Le 26 novembre 1945, l'enfant entre à nouveau dans un état de précoma. Il a toujours conservé une polyphagie, une polydipsie et une polyurie importantes. Il recevait 50 unités d'insuline par jour.

L'examen retrouve l'hépatomégalie.

Glycosurie : 150 gr. par 24 h. ; Acétonurie : +++ ; Glycémie : 5 gr. 06.

Malgré une augmentation de la dose d'insuline, la glycémie se maintient autour de 5 gr. L'enfant est renvoyé chez lui, où il continuera son régime et 70 unités d'insuline.

Revient le 1^{er} décembre 1947 pour un nouveau bilan :

La polydipsie et la polyurie ont diminué. La polyphagie persiste.

Le foie déborde toujours de 10 cm.

Un infantilisme s'associe à l'hépatomégalie : retard de croissance, 34 kg. 800 et 1 m. 46 à 18 ans, au lieu de 59 kg. et 1 m. 64 ; aucun signe de puberté.

Glycosurie : 300 gr. par 24 h. Acétonurie : +++

Glycémie : 4 gr. 70

Réserve alcaline : 27 volumes.

La dose d'insuline, augmentée à 100 unités, amène la disparition de l'acétonurie et une diminution de la glycosurie à 60 gr. par 24 h. La glycémie baisse à 3 gr. 91.

Ce malade a été revu dans le service à l'âge de 24 ans.

Il a toujours suivi scrupuleusement son régime, s'étant simplement libéré depuis 2 ans de la pesée des aliments, mais continuant à observer la restriction hydrocarbonée. Il a repris le rythme de deux injections d'insuline par jour, 60 unités au total.

Ce qui frappe surtout, c'est l'infantilisme. A 24 ans, il mesure 1 m. 52, pèse 46 kg. 500 (taille et poids de 14 ans). Il a un aspect et une voix infantiles qui ont frappé tous les observateurs. La pilosité pubienne n'est apparue que depuis 2 ans. Actuellement encore le malade ne se rase pas. Organes génitaux d'aspect infantile, absence de désir génésique. Il n'a pas été pratiqué de bilan endocrinien.

Parallèlement à cet infantilisme, existent une obésité et une hépatomégalie : le foie déborde de 15 cm.

Par ailleurs, le diabète est très mal réduit. Les accidents acidotiques et les comas hypoglycémiques en ont compliqué fréquemment l'évolution. Il persiste une polyphagie, une polyurie et une glycosurie importantes. Il faut enfin noter des troubles psychiques chez ce malade, aigri, susceptible, revendicateur, incapable d'effectuer un travail important.

En somme diabète qui après quinze ans d'évolution, traité toujours avec un régime strict, a abouti à ce que l'on a décrit sous le nom de syndrome de Mauriac : hépatomégalie, infantilisme, obésité, ayant atteint un stade irréversible. Ce diabète reste en outre très mal équilibré, compliqué d'accidents hypoglycémiques ou acidotiques fréquents. Cette observation contraste donc de manière frappante avec les précédentes concernant des enfants qui ont présenté des symptômes identiques à un moment de l'évolution de leur diabète ; mais chez eux l'institution du régime libre a amené la disparition complète de ces troubles. Mise à part leur maladie, ces enfants ont actuellement un développement normal comme les enfants bien portants de leur âge.

CONCLUSIONS

Depuis la publication, par Pierre Mauriac, en 1930, de l'observation d'un enfant diabétique présentant un gros foie, un retard de croissance avec obésité, on a coutume de donner le nom de syndrome de Mauriac à un ensemble d'accidents survenant au cours du diabète infantile et caractérisé par : une hépatomégalie, une obésité, un retard de développement statural, pondéral et génital. De nombreuses théories ont voulu en donner une pathogénie sans jamais y parvenir de façon satisfaisante.

L'ensemble de ces troubles ne représente que l'association fortuite de symptômes qui se rencontrent avec une grande fréquence chez les enfants diabétiques, isolément ou associés diversement les uns aux autres.

Les résultats du régime libre dans le traitement du diabète infantile permettent d'attribuer l'apparition de ces signes aux erreurs alimentaires que l'on imposait jusque-là à ces enfants. La restriction des hydrates de carbone était la cause des troubles du développement ; l'excès des graisses était responsable de la surcharge hépatique et de l'obésité. Le régime libre apportant une alimentation suffisante pour un enfant en croissance, correctement équilibré en sucres, graisses et protides, permet un métabolisme normal de ces substances. L'apport de facteurs lipotropes et l'adaptation minutieusement contrôlée des doses d'insuline sont, à côté du régime libre, les deux éléments régulateurs essentiels de ce métabolisme.

La disparition complète de tous les troubles et l'installation d'un développement normal après quelques mois d'une telle thérapeutique, chez des enfants diabétiques soumis auparavant à un régime restrictif, constitue un argument fondamental en faveur de cette façon de voir.

Vu :

Le Doyen,
HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
BERNHEIM.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 19 Juin 1954

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- BALATRE P.-H. — Les facteurs lipotropes (*Concours médical*, 5 avril 1952, 12, 49).
- BASTENIE P.-A., KOWALEWSKI K. et RUTMAN S. — Diabète infantile et facteurs lipotropes (*Acta gastroenterologica Belgica*, 1948, t. XI, N° 7, p. 369).
- BENARD H., Mme CRUZ-HORN A., KASWIN A. et Mme SEEMAN A. — Quelques données récentes sur la glycogénolyse hépatique (*Sem. Hôp. Paris*, N° 78, 22 décembre 1953, p. 4123).
- BERNHEIM M., FRANÇOIS R. et BIANCO E. — Le traitement du diabète infantile par le régime libre (Communication à la Société Méditerranéenne de Pédiatrie, Cannes, 7 juin 1953).
- BERTOYE P., MONNET P. et CARRON R. — Syndrome de Mauriac ou gros foie par hépatite chez un diabétique (*Pédiatrie*, 1950, t. V, N° 4, p. 497).
- BIANCO E. — Le Régime libre dans le traitement du diabète infantile (Thèse Lyon, 1953).
- BOULET P., SERRE H. et MIROUZE J. — Les Tests sérologiques hépatiques dans le diabète sucré (*Paris médical*, t. 41, N° 11, 17 mars 1951, p. 145).
- BOULIN R., UHRY P. et ELIACHAR E. — Les épreuves fonctionnelles hépatiques chez le diabétique (*La Science Médicale Pratique*, IV, 1950, p. 89).
- BOULIN R., UHRY P., DUCAS P. et ELIACHAR E. — Etude de 304 cas de diabète infantile et juvénile (*Sem. Hôp. Paris*, 26 mars 1950, p. 1.031).
- BRISKAS. — Les obésités chez l'enfant (*Progrès médical*, janvier 1937, N° 15).
- CACHERA R., LAMOTTE M. et LAMOTTE-BARILLON S. — Les stéatoses hépatiques (in *Maladies du foie, des voies biliaires, du pancréas*, Paris 1951, Flammarion, p. 387-409).
- CAMPANA et GUALANDI. — Modifications de la lipémie provoquées au cours du diabète sucré hépatomégalique par le pancréas cru (*Arch. Scienc. Biol. Ital.*, t. XXXI, mai 1946, p. 146).
- CANIVET J. — Métabolisme des lipides (*Sem. Hôp. Paris*, 22 novembre 1949, p. 3603).
- CARR J.-H., KEMPE C.-H., SILVER H.-K., SMYTH F.-S., GOFMAN J.-W. and JONES H.-B. — Lipoprotein Levels in Juvenile Diabetes Mellitus (*Journal of Pediatrics*, 1952, N° 40, p. 19).
- CAZAL P. et MIROUZE J. — L'aspect histologique du foie au cours du diabète (*Presse Médicale*, t. 58, N° 61, 4 octobre 1950, p. 1.077).

- CHAPTAL, CAZAL, BRUNEL. — Un cas de diabète sucré avec obésité, nanisme, infantilisme et hépatomégalie (*Soc. Méd. et Biol. Montpellier*, 4 mars 1949).
- CHEVALLIER A. et BURG C. — Les apports récents des méthodes physiques dans la connaissance du métabolisme normal et pathologique des lipides (*Sem. Hôp. Paris*, 2 janvier 1950, p. 4).
- DAHLBERG G. — Fettleibigkeit und Diabetes (*Acta Paediatrica*, vol. XXXVIII, 1949, p. 91).
- DARNAUD, FERRET, DENARD et MOREAU. — Les formes frustes du syndrome de Mauriac (*Société de gastro-entérologie du Sud-Ouest*, 22 et 23 mars 1952).
- DEBRÉ R. — Syndrome polycorique des enfants diabétiques (*in Polycories*, Doin et Cie, Paris, 1947, chap. 8, p. 54).
- DEBRÉ R. — Les polycories (*Algérie Médicale*, N° 1, janvier 1947, p. 1).
- DEBRÉ R. et LELONG M. — Diabète sucré (*in Traité de Pédiatrie*, Flammarion, t. II, p. 1453).
- DI MATTEO. — L'hépatomégalie des jeunes diabétiques (*in Traité de Médecine*, Masson et Cie, t. IX, Maladies de la nutrition).
- DUNCAN. — Complications of diabetes in childhood (*in Diseases of metabolism*, 2th edition, Saunders, Philadelphie).
- ENGELS K. — (*Nordisk Medicin*, 1947, 36, p. 2375).
- FERLY A. — Le syndrome de Pierre Mauriac. Hépatomégalie et infantilisme dans le diabète juvénile (*Thèse Toulouse*, février 1946).
- FRANÇOIS R. — Le traitement du diabète sucré par le régime libre (*Pédiatrie*, t. IV. N° 7, décembre 1951, p. 1.031).
- FRANÇOIS R. — L'enfant diabétique (*in Cahiers Laennec*, N° 1, 1953, p. 16).
- FREUDENBERG E. — Demonstration eines Falles von « Syndrom Mauriac » (*Annales Paediatrici*, 1947, 169, 435).
- FREYBERG R.-H., NEWBURGH L.-H. and MURRILL W.-A. — Cholesterol content of blood in diabetic patients fed diets rich in fat (*Arch. Int. Med.*, 58, 1936, p. 589).
- GILBERT DREYFUS, SCHILLER J. et SOLIGNAC H. — Données récentes sur le diabète sucré (*Sem. Hôp. Paris*, 26 avril 1950, p. 1.440).
- GILBERT DREYFUS et ALEXANDRE C. — Les obésités (*Monographies médicales et scientifiques*, N° 30, avril 1953).
- GIRAUD P., BERNARD R. et MAESTRAGGI P. — Deux observations de diabète infantile avec syndrome de Mauriac (*Marseille Médical*, 1951, N° 5, p. 240).
- GUEST G.-M. — The Mauriac Syndrome. Dwarfism, hepatomegaly and obesity with juvenile diabetes mellitus (*Diabetes*, vol. 2, N° 5, septembre-octobre 1953, p. 415).
- HANNS A. — Syndrome de Mauriac. Glycogénose et hépatomégalie polycorique (*Presse Médicale*, 8 mai 1948, p. 339).
- HEDON L. et LOUBATIÈRES A. — La pathogénie du diabète sucré à la lueur des recherches expérimentales récentes (Rapport des Journées du Diabète, Vals-les-Bains, 14-18 septembre 1952, p. 14).
- HOUET R. — Le syndrome de Mauriac et ses rapports avec la maladie glyco-génique de Van Creveld-Von Gierke (*Annales Paediatrici*, mars 1947, p. 113).

- HOUET R. — Syndrome de Pierre Mauriac. Glycogénose et hépatomégalie polycorique (*Presse Médicale*, 19 février 1949).
- HOUSSAY B.-A. — Métabolisme des hydrates de carbone et métabolisme des graisses (*in* Physiologie humaine, Flammarion, 1950).
- HOUSSAY B.-A. — Rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des hydrates de carbone et le diabète (*Sem. Hôp. Paris*, 2-6 août 1952, p. 2.339).
- JACKSON R.-L. and KELLY H.-G. — Growth of children with Diabetes mellitus on relationship to level of control of the disease (*Journal of Pediatrics*, 29, 1946, p. 316).
- JACQUES W.-E. — Fréquence de la cirrhose portale et des métamorphoses graisseuses chez des malades mourant du diabète sucré (*New England Journal of Medicine*, Boston, 10 septembre 1953, p. 429).
- JOSLIN E.-P., ROOT H.-F., WHITE P. and MARBLE A. — Hepatomegaly in Diabetes mellitus (*in* The Treatment of Diabetes mellitus, 8th Ed., Philadelphia, Lea and Febiger, 1946, p. 544).
- KAISER K. — (*Nordisk Medicin*, 1947, 36, p. 2.576).
- LAMOTTE M. et LAMOTTE-BARILLON. — Les gros foies des diabétiques (*Sem. Hôp. Paris*, 22 mars 1949, p. 939).
- LAMOTTE M. et LAMOTTE-BARILLON S. — Les glycogénoses. Polycorie glycogéniques du foie (*in* Maladies du foie, des voies biliaires, du pancréas, Paris, 1951, Flammarion, p. 367).
- LEDERRER J. et DELFOSSE J. — Obésité et diabète (Rapports des Journées du Diabète, Vals-les-Bains, 14-18 septembre 1952, p. 203).
- LESTRADET H. — Evolution des conceptions sur le diabète sucré (*in* *Cahiers Laennec*, N° 1, 1953, p. 3).
- LESTRADET H. — Le problème du régime chez les diabétiques. Evolution des conceptions physiopathologiques. Incidences thérapeutiques (*Presse Médicale*, 3 juin 1953, p. 792).
- LESTRADET H. — Le métabolisme de l'acide pyruvique dans le diabète (*Sem. Hôp. Paris*, 26 novembre 1951, p. 3.457).
- LOISY. — La stéatose alcoolique du foie (*Thèse*, Lyon, 1951).
- LONG. — Carbohydrate Metabolism (*in* Duncan : Diseases of Metabolism, Saunders, Philadelphia, 1943, 19, 711).
- LOUBATIÈRES A. — Les hépatomégalias polycoriques (*Biologie médicale*, octobre, novembre, décembre 1935, p. 148).
- MALLET R. — Le diabète infantile (*Revue du Praticien*, 1^{er} mars 1953, p. 425).
- MARBLE A., WHITE P., BOGGS K. and SMITH R.-M. — Enlargement of the liver in diabetic children (*Arch. Int. Med.*, 62, 740, nov. 1938).
- MARIE Julien et GUENIOT M. — Le syndrome de Mauriac (*in* Encyclopédie médico-chirurgicale. Seconde enfance).
- MARRAZZA P. — Le syndrome de Mauriac dans le cadre de l'infantilisme diabétique (*Omnia Medica*, Pise, 31, 5-6, septembre-décembre 1953, p. 329).
- MAURIAU P. — Gros ventre, hépatomégalie, troubles de la croissance chez les enfants diabétiques traités depuis plusieurs années par l'insuline (*Gaz. hebdomadaire de Soc. Méd. de Bordeaux*, N° 26, 29 juin 1930, p. 402).
- MAURIAU P. — Hépatomégalie de l'enfance avec troubles de la croissance et du métabolisme des glucides (*Paris Méd.*, 2, 525, 29 décembre 1934).

- MAURIAC P. — Hépatomégalie, nanisme, obésité dans le diabète infantile (*Presse médicale*, N° 61, 14 décembre 1946, p. 826).
- MAURIAC P. — Propositions nouvelles pour éclairer la pathogénie du diabète (*Sem. Hôp. Paris*, 6 mai 1948, p. 1.133).
- MAURIAC P. — Hépatomégalie, nanisme, obésité des enfants diabétiques (*in* Retouches au tableau classique du diabète, Mason, 1952, chap. 6, p. 67).
- MAURIAC A. — Hépatomégalie, nanisme et obésité dans le diabète infantile (*Thèse*, Bordeaux, 1946).
- MIROUZE J. — Le foie diabétique (*L'Expansion scientifique française*, Paris).
- MOURIQUAND G. et CHARLEUX G. — Résultats éloignés et évolution du diabète infantile traité par l'insuline (*Journ. méd. Lyon*, 20 février 1931).
- NOBÉCOURT. — Quelques considérations sur le diabète sucré chez l'enfant (*Archives de médecine des enfants*, novembre 1919).
- NOBÉCOURT et DUCAS. — Le diabète infantile (*Traité de Médecine des enfants*, Nobécourt et Babonneix, Masson, 1934, t. 1).
- PLAUCHU M., LEJEUNE E., POGGI et CLARARD. — Le foie des diabétiques (*Lyon Médical*, 23 novembre 1952, p. 321).
- PLAUCHU M., FRANÇOIS R. et LEHMANN M. — Le diabète juvénile (*Revue Lyonnaise de Médecine*, mars 1953, p. 73).
- POGGI D. — Contribution à l'étude du syndrome de Mauriac (*Thèse*, Marseille, 1949).
- PRIESEL R. et WAGNER R. — Körperbau, Wachstum und Entwicklung diabetischer Kinder (*Zeitschr. f. Kinderheilk.*, 41, 1926, p. 267).
- RAIHA. — Ueber Zuckerkrankheit und Wachstumshemmung bei Kinder mit und ohne Lebervergrößerung (*Acta Paediatrica*, XXIV, 1939, p. 184).
- SENDRAIL M. et BAZEX A. — Les hépatomégalias du diabète juvénile (*Revue du Foie*, V, janvier 1946, p. 1).
- SENDRAIL M. — Les hépatomégalias de surcharge (*Répertoire méd. pratique*, avril 1952, t. 28, N° 9, 7).
- SENDRAIL M. et BAZEX A. — L'insuffisance lipocaique du pancréas. Sa traduction clinique (*Paris Médical*, 26 décembre 1944, p. 245).
- SENDRAIL M. et BAZEX A. — Le rôle de l'insuffisance lipocaique dans le diabète juvénile (*Sem. Hôp. Paris*, 2 mars 1949, p. 730).
- SENDRAIL M. et BAZEX A. — Le problème des facteurs lipotropes pancréatiques dans le diabète (Rapport des Journées du Diabète, Vals-les-Bains, 14-18 septembre 1952, p. 50).
- SODERLING B. — (*Nordisk Medicin*, 1932, 4, 3.001).
- SOSKIN S., ESSEX H.-E., HERRICK J.-F. et MANN F.-C. — The mechanism of regulation of the blood sugar by the liver (*American Journ. Physiol.*, 1938, 124, 558).
- SOSKIN S. et LEVINE R. — Carbohydrate metabolism (Chicago, *University of Chicago Press*, 1947).
- UHRY P. et DUCAS P. — Critique de la « Diète libre » chez l'enfant diabétique (*Sem. Hôp. Paris*, 2 janvier 1952, p. 4).
- UHRY P., DUCAS P. et ZAMBROWSKI. — Une forme particulière d'infantilisme diabétique, le syndrome de Mauriac (*Sem. Hôp. Paris*, 26 mars 1950, p. 1.048).

- WARREN S. — An interpretation of Diabetes in the light of its Pathology (*Diabetes*, vol. 2, N° 4, July-August 1953, p. 257).
- WEILL J. — Les obésités infantiles (*Sem. Hôp. Paris*, 10 décembre 1951).
- WHITE P. — Le diabète infantile, (*in* Joslin. The treatment of Diabetes mellitus, 8th Ed., Philadelphia, Lea and Fibiger, 1946).
- WHITE P., MARBLE A., BOGAN I.-K. and SMITH R.-M. — Enlargement of the liver in diabetic children (*Arch. Int. Med.*, 1938, 62, 740-750).
- YOUNG F.-G. — Glycogen and metabolism of Carbohydrate (*Lancet*, 2, 237, 1936).
- ZAMBROWSKI S. — Contribution à l'étude du syndrome dit de Mauriac (*Thèse*, Paris, 1949).

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
<i>Chapitre premier.</i> — Description du syndrome de Mauriac	11
<i>Chapitre II.</i> — L'hépatomégalie dans le diabète infantile	17
<i>Chapitre III.</i> — Les troubles de la croissance dans le diabète infantile ..	37
<i>Chapitre IV.</i> — L'obésité dans le diabète infantile	41
<i>Chapitre V.</i> — Les différentes pathogénies ayant cherché à expliquer le syndrome de Mauriac	43
<i>Chapitre VI.</i> — Comment interpréter aujourd'hui le syndrome de Mau- riac ?	53
Observations	57
Conclusions	69
Bibliographie	71

